

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961

N° 137

Les Problèmes posés
par
L'INCOMPATIBILITÉ Rh FŒTO-MATERNELLE

Travail du Centre de Transfusion Sanguine
de Lyon
(Docteur L. REVOL)

T H È S E

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 juin 1961

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Denise MICHAUD

née le 4 Juin 1931

au CREUSOT (Saône-et-Loire)

Imprimerie BASCOU Frères
42, Rue Sala — LYON

1961

LES PROBLÈMES POSÉS
PAR L'INCOMPATIBILITÉ Rh FŒTO-MATERNELLE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961

N° 137

Les Problèmes posés
par
L'INCOMPATIBILITÉ Rh FŒTO-MATERNELLE

Travail du Centre de Transfusion Sanguine
de Lyon
(Docteur L. REVOL)

T H È S E

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 juin 1961

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Denise MICHAUD

née le 4 Juin 1931

au CREUSOT (Saône-et-Loire)

Imprimerie BASCOU Frères

42, rue Sala — LYON

1961

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	M. J. LÉPINE.
Doyen correspondant de l'Institut....	M. H. HERMANN.
Assesseur	M. M. LEVRAT.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN. GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN.
Clinique urologique	CIBERT.
Physique biologique	PONTHUS (détaché à Beyrouth).
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.
Clinique médicale B	P. RAVAUULT.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.
Clinique médicale C	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale	ENSELMÉ.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile ...	GUILLEMINE.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.
Médecine du Travail	BOURRET.
Clinique médicale A	LEVRAT.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.
Clinique stomatologique	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM.
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.
Botanique et cryptogamie	NETIEN.
Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVEN.
Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie...	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie ...	THIERS.
Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN.
Clinique traumatologique des membres	CREYSSSEL J.
Cancérologie	DARGENT.
Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul.
Anatomie	LATARGET.
Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Pathologie médicale	VACHON.
Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Histologie	KEHL.
Radiologie	PAPILLON.
Clinique des maladies infectieuses	JEUNE.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
Bactériologie	MONNET.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine : M. BERGER. - Technologie pharmaceutique : DORCHE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.	Physiologie	MM. CIER J.-F.
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CHATONNET.
Bactériologie	BERTOYE.		

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

Pharmacie et pharmacologie	CIER A.	Histologie	DUMONT Louis.
Chimie organique et toxicologie	PERROT L.	Hygiène	THIVOLET J.
Anatomie pathologique	FEROLDI J.	Parasitologie	GARIN J.-P.
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL R.	Physique	MORET R.
Anatomie	DUROUX E.	Botanique et cryptogamie	ODDOUX L.
Thérapeutique	BRETTE R.		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Neuro-chirurgie *	LECUIRE. J.	Médecine générale	PLAUCHU M.
Obstétrique	MATHIEU J.	Médecine générale	TRAEGER J.
Orthopédie	MARION J.	Potologie médicale *	DEVIC Michel
Propédeutique médicale *	PONT M.	Médecine légale *	COLIN Marcel
Pathologie médicale *	VIGNON G.	Neurologie *	GUYOTAT J.
Pathologie médicale *	REVOL L.	Obstétrique *	DUMONT M.
Pathologie chirurgicale *	J. DE BEAUJEU.	Urologie *	DURAND L.
Propédeutique chirurgicale*	GUILLEMIN G.	Chirurgie générale *	de MOURGUES G.
Obstétrique *	BURTHIAULI R.	Médecine générale *	DESPIERRES C.
Pédiatrie et puériculture *	FRANÇOIS R.	Chirurgie générale	FRANCILLON J.
Médecine générale	GUINET P.	Médecine du Travail	TOLOT F.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT P.	Chirurgie générale	SAUBIER E.
Chirurgie générale	MARION Pierre	Dermatologie	COLOMB D.
Chirurgie générale	MICHAUD P.	Neurologie Psychiatrie	SCHOTT B.
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX M.	Ophtalmologie	BONAMOUR G.
Stomatologie	FREIDEL Ch.		

Chargé d'enseignement.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIGEAUD, *président* ; JEUNE, MONNET, REVOL, *assesseurs*.

A MES PARENTS

Ils m'ont précédée dans la profession médicale et me l'ont fait aimer. Je leur dédie ce travail, en témoignage de ma reconnaissance et de ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec ma respectueuse affection.

A MON MARI, A MES FILLES

En témoignage de ma tendresse.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PIGEAUD

Il nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Nous savons tout l'intérêt qu'il porte à la maladie hémolytique du nouveau-né : de nombreuses observations, parmi celles qui ont étayé notre travail, émanent de la Clinique obstétricale.

Nous le prions d'agréer nos remerciements, et l'expression de notre profond respect.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE

Nous avons une très grande admiration pour son dynamisme, pour l'étendue et la diversité de ses connaissances, qui s'allient à une grande affabilité.

Nous le remercions d'avoir accepté d'être parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONNET

Dès les premiers mois passés dans son service, nous avons été vivement impressionnée par la rigueur de son raisonnement, par son goût de l'objectivité et de la précision.

Il a toujours été pour nous d'une extrême gentillesse. Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. REVOL

Nous avons pu apprécier la clarté et la richesse de son enseignement.

Il nous a accueillie très aimablement au Centre de Transfusion, et nous a fait un grand honneur en nous confiant ce travail.

Nous lui en sommes profondément reconnaissante.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PLAUCHU

Nous avons eu la chance d'accomplir dans son service notre premier stage hospitalier. Ses encouragements et ses conseils nous ont été précieux tout au long de nos études médicales.

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR WERTHEIMER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BERTOYE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GATÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET

MONSIEUR LE PROFESSEUR GONIN

MONSIEUR LE DOCTEUR ROMAGNY

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. JOUVENCEAUX

Avec un dévouement et une compétence inégalables, il a personnellement surveillé et traité plus de cinq cents nouveau-nés atteints de Maladie Hémolytique.

C'est pourquoi il était éminemment qualifié pour diriger notre travail. Il l'a fait avec sa gentillesse coutumière, et n'a ménagé ni son temps, ni sa patience.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR C.-P. BRIZARD

Membre de la remarquable équipe du Centre de Transfusion, il a à son actif de nombreuses exsanguino-transfusions du nouveau-né.

Il nous a réservé un accueil sympathique, et a bien voulu nous conseiller. Nous l'en remercions très sincèrement.

Nous remercions MM. les Accoucheurs et Pédiatres, de Lyon ou de la région lyonnaise, qui ont bien voulu accorder leur confiance à l'équipe du Centre de Transfusion, aussi bien pour le dépistage et la surveillance sérologique des immunisations fœto-maternelles, que pour leur traitement à la naissance, et nous ont permis ainsi de réunir un grand nombre d'observations.

INTRODUCTION

Bien qu'il s'agisse d'un chapitre de la pathologie appartenant à la catégorie des « moins de 20 ans », les conséquences de l'incompatibilité Rh fœto-maternelle, c'est-à-dire la maladie hémolytique du nouveau-né due au facteur Rh (que nous appellerons MH Rh), constituent déjà la matière d'une très abondante littérature. Les progrès réalisés depuis 1941 ont été foudroyants et spectaculaires. Ces progrès ont maintenant trouvé leur application pratique sur une vaste échelle : dépistage et traitement font actuellement partie de l'organisation médico-sociale, du moins telle qu'on s'efforce de la généraliser. Est-ce à croire que « tout est dit » sur ce sujet ? Notre impuissance devant les morts précoces *in utero* suffirait, s'il en était besoin, à nous convaincre que nous n'avons fait que reculer un problème. La nature immunitaire du conflit fœto-maternel a été reconnue et les moyens trouvés d'en atténuer les conséquences les moins brutales, mais aucune solution au problème immunologique lui-même n'est en vue. Nous ne savons pas empêcher l'immunisation de la mère, ni freiner l'irruption des anticorps chez le fœtus, pas plus que neutraliser la toxicité de ces derniers. Sans doute ces problèmes resteront-ils longtemps sans réponse.

Mais, même les procédés palliatifs qui se sont révélés efficaces, soit pour séparer plus rapidement l'enfant de la source des anticorps, soit pour rendre le plus tôt possible après la naissance son sang insensible à leur action, soit dans les jours suivants pour l'aider à éliminer les produits du conflit, ne cessent de soulever des questions quant aux règles de leur application.

La pathogénie elle-même de la maladie, bien que solidement fondée sur la notion de conflit antigène-anticorps, recèle encore de nombreuses inconnues touchant le mécanisme des diverses manifestations cliniques. Et le fait très particulier que la maladie débute (et parfois se termine) chez un enfant *in utero* pose des problèmes de diagnostic et de pronostic très difficiles et très mal résolus.

Est-il possible de séparer des problèmes théoriques et des problèmes pratiques ? Les seconds ne sont que les prolongements des premiers. Notre but est essentiellement pratique : nous avons adopté un ordre chronologique des différents problèmes qui se posent successivement, depuis le mariage d'une femme Rh-négatif avec un homme Rh-positif, jusque dans l'avenir de l'enfant atteint.

Notre expérience est celle acquise par la prévision, le diagnostic, le traitement et la surveillance de 541 cas de maladie hémolytique due au facteur Rh, au cours des dix dernières années. Pourtant, à chaque pas, nous nous sommes efforcée de rapporter les considérations théoriques, les données expérimentales, les interprétations pathogéniques, que nous offre la littérature, et qui contribuent grandement à l'intérêt du sujet.

Notre but pouvait nous paraître simple. En réalité, il est ambitieux puisqu'il prétend à une synthèse. Et la solution d'un problème ne dépend-elle pas grandement de la façon dont il est posé ?

CHAPITRE PREMIER

PROBLÈMES POSÉS PAR LE MARIAGE D'UNE FEMME Rh-NÉGATIF AVEC UN HOMME Rh-POSITIF

Deux questions se posent pour un couple femme Rh-négatif, mari Rh-positif :

— Quel est le risque d'avoir un jour des enfants atteints de MH Rh ?

— Quelle est la conduite à tenir ?

Ces questions se posent, non seulement au médecin sur un plan général, mais aussi, dans chaque cas particulier, aux intéressés eux-mêmes, de plus en plus avertis du « problème rhésus ».

I. — LE RISQUE DE MH Rh CHEZ LES ENFANTS DE CE COUPLE

La MH Rh est le résultat d'un conflit antigène-anticorps (antigène Rh de l'enfant, anticorps anti-Rh de la mère), dont les hématies de l'enfant, support de l'antigène, sont les premières victimes (maladie hémolytique).

Pour que survienne ce conflit, il faut :

— D'une part, que l'enfant soit Rh-positif : ceci est le plus souvent le cas lorsque le père est Rh-positif, car les

chances pour qu'il transmette le facteur Rh (D) sont de 50 % s'il est hétérozygote D/d, et de 100 % s'il est homozygote D/D.

— D'autre part, que la mère ait acquis des anticorps anti-Rh. Les anticorps anti-Rh ne sont pas des anticorps « naturels ». L'organisme Rh-négatif ne peut s'immuniser contre l'antigène rhésus, qui lui est étranger, que s'il se trouve en contact avec cet antigène. Or, en pratique (si l'on néglige son existence sur les hématies de la plupart des singes), l'antigène Rh n'est présent que sur les hématies humaines : l'organisme Rh-négatif ne peut donc devenir anti-Rh que par un ou plusieurs contacts avec des hématies humaines Rh-positif.

Deux circonstances seulement permettent ce contact : la première est réalisée lors des injections de sang, transfusion sanguine en particulier ; la seconde, propre à la femme, l'est par la grossesse, par l'intermédiaire du placenta.

Le schéma suivant (tableau 1) résume les causes et les conséquences de l'iso-immunisation anti-Rh, telles qu'elles sont connues depuis 1941 :

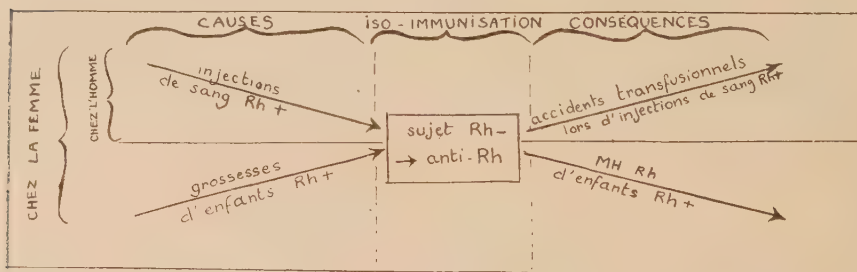


TABLEAU 1 : Causes et conséquences de l'immunisation anti-Rh.

Une femme Rh-négatif peut donc s'immuniser de deux façons. La règle transfusionnelle qui interdit l'utilisation de sang Rh-positif chez tout sujet Rh-négatif a pour but d'éviter la première, et, en fait, l'immunisation transfusionnelle devient de plus en plus rare. Cependant, si l'on veut étudier l'immunisation par la grossesse, son mécanisme et sa fréquence, les

enseignements fournis par la survenue de l'immunisation après injection de sang sont précieux. Le problème est alors plus simple, puisque le contact est réalisé sans l'intervention de la « barrière placentaire », et il est le seul à se prêter à une expérimentation chez des volontaires.

1. L'IMMUNISATION PAR INJECTION DE SANG.

Chez 3 500 blessés de la seconde guerre mondiale, ayant reçu des transfusions sans groupage Rh préalable, DIAMOND trouva que la moitié environ des sujets Rh-négatif, transfusés avec du sang Rh-positif, étaient devenus anti-Rh. En 1947, il confirmait expérimentalement cette proportion (DIAMOND, 145) : chez des volontaires, il fit une transfusion initiale de 50 à 500 cc de sang Rh-positif, puis, six semaines plus tard, neuf petites injections (moins d'un demi-cc) à trois jours d'intervalle ; il obtint 50 % d'immunisations.

En fait, la plupart des essais expérimentaux ultérieurs ont prouvé que la proportion des sujets Rh-négatif aptes à s'immuniser est nettement supérieure.

En 1947, WIENER et SONN GORDON (527) injectèrent d'abord 4 cc de globules rouges, puis la même quantité un mois plus tard : dix jours après cette seconde injection, 5 des 9 sujets d'expérience étaient immunisés.

WIENER, en 1949 (523), chez 47 sujets, obtint 38 % de réponses avec deux injections séparées par quatre mois ; en renouvelant les injections espacées, le nombre des réponses augmentait, et, après 5 injections, environ les deux tiers des sujets étaient immunisés.

WALLER, également en 1949 (503), trouva 9 réponses positives sur 10 après 6 injections espacées de six semaines.

On peut admettre, avec ALLEN et DIAMOND (8) que 90 % des sujets Rh-négatif sont aptes à s'immuniser. Ce qui compte pour ce résultat, c'est essentiellement la *répétition* et l'*espacement* des injections : de quatre mois pour WIENER (523), de six semaines pour WALLER (503).

Au contraire, la *quantité* de sang Rh-positif injecté n'entre pas en jeu, et peut être minime : WIENER (527) utilisait des injections de 4 cc, et LEVINE (311) a montré que des quantités beaucoup plus faibles encore, de l'ordre du dixième de cc (0,06 cc de globules rouges) suffisaient à provoquer l'immunisation.

De même, la *voie d'introduction* est relativement indifférente. BESSIS (43), en 1947, a montré le premier qu'elle n'était pas nécessairement intraveineuse, en rapportant l'observation d'une femme qui perdit son premier enfant de MH Rh : elle avait reçu, douze ans auparavant, à l'âge de 8 ans, 12 injections intramusculaires de sang maternel pour un eczéma. Le sang injecté par voie intramusculaire ou intrapéritonéale peut en effet passer en petites quantités dans la circulation. A titre anecdotique, on a signalé l'apparition de l'immunisation chez des jeunes filles d'un pensionnat qui, pour se jurer une amitié à vie, avaient mêlé leurs sangs, par scarifications cutanées. Il a été montré que le plasma frais pouvait renfermer un nombre d'hématies suffisant pour immuniser, et même le plasma « pooled » peut être antigénique par les quelques stromas globulaires qu'il contient : GROVE-RASMUSSEN et al. (205) ont rapporté l'immunisation anti-Rh d'un hémophile Rh-négatif de cette façon.

Par contre, les gamma-globulines, et les vaccins (vaccin Salk étudié à cet égard par ABELSON, 3) ne peuvent immuniser.

Peut-on influencer sur la survenue de l'immunisation, pour la freiner ou au contraire la favoriser ? WIENER (530) a développé une théorie de la compétition des antigènes, selon laquelle l'injection d'antigènes forts diminuerait le pouvoir immunisant des antigènes faibles, mais les résultats de VAN LOGHEM (484) la contredisent : l'injection de vaccin TAB peut favoriser l'immunisation anti-Rh expérimentale, sans doute par stimulation du système réticulo-endothélial.

Les premiers anticorps anti-Rh qui apparaissent au début de l'immunisation peuvent être des anticorps du type « complet » ou « grands anticorps ». *In vitro*, ceux-ci sont capables de provoquer l'agglutination des hématies Rh-positif dans un

milieu de suspension aussi simple que l'eau saline. *In vivo*, leur grande taille moléculaire leur rend difficile la traversée du placenta. Par la suite, apparaissent des anticorps du type « incomplet », ou « petits anticorps », qui peuvent ainsi, soit remplacer les précédents, soit aussi, et le plus souvent, survenir d'emblée. *In vitro*, ces anticorps incomplets n'agglutinent pas les hématies Rh-positif normales en milieu salin, mais seulement en milieu « macro-moléculaire » (milieu albumineux, ou simplement sérique, ou au dextran, au subtosan, etc.). Ils sont cependant agglutinants en milieu salin pour les hématies préalablement traitées avec certains enzymes (trypsine, papaïne, ficine), et le revêtement globulinique qu'ils confèrent en milieu salin aux hématies normales est bien détecté par le sérum anti-globuline humaine (test de Coombs). *In vivo*, ces « petits anticorps » traversent facilement la barrière placentaire.

2. L'IMMUNISATION PAR LA GROSSESSE.

a) *Le risque global.*

Quel est le risque d'immunisation pour une femme Rh-négatif dont le mari est Rh-positif ? Pour répondre à cette question, il faudrait suivre, tout au long de leur vie génitale, un nombre important de telles femmes : ceci, et pour cause, n'a jamais été réalisé. Les statistiques qui donnent les résultats d'un dépistage systématique effectué par exemple par un service prénatal, et portant sur une ou quelques années, ne sont pas utilisables : elles ne comprennent pas les femmes qui ne deviendront anti-Rh qu'à une grossesse ultérieure, elles négligent les femmes sans enfants, et les femmes déjà connues comme anti-Rh s'y trouvent plus ou moins nombreuses suivant que le service est considéré comme plus ou moins spécialisé dans la surveillance des femmes immunisées.

Les seules statistiques valables dont on dispose concernent la fréquence de la MH Rh dans l'ensemble des naissances (encore que, chez les femmes immunisées connues, le nombre

des grossesses puisse se trouver volontairement diminué). Ces statistiques doivent porter sur un grand nombre de naissances non sélectionnées : par exemple, les statistiques d'un service de grande ville seront souvent faussées par le fait qu'un tel service est appelé à centraliser les cas pathologiques de toute une région.

Inversement, une statistiques étendue à toute une région risque de négliger une partie des cas bénins, et aussi des cas très graves (morts *in utero*) qui sont moins bien dépistés dans les contrées les moins évoluées.

Compte tenu de ces difficultés, le chiffre de 1 MH Rh pour 200 naissances est généralement admis (SCHWARTZ et LEVINE, (448), BOORMAN et al., 59). A partir de ce chiffre, il est possible d'atteindre indirectement la fréquence de l'immunisation anti-Rh chez les femmes Rh-négatif :

Sur 1 000 femmes enceintes (sur 1 000 enfants), étant donné la répartition des types rhésus (RACE et SANGER, 417). il y a :

- 168 femmes Rh— ;
 - 140 femmes Rh— avec mari Rh+ ;
 - 81 femmes Rh— avec mari Rh+, D/d, qui auront donc 41 enfants Rh+ ;
 - 59 femmes Rh— avec mari Rh+, D/D, qui auront donc 59 enfants Rh+ ;
- donc 100 femmes Rh— avec enfant Rh+.

Donc, un enfant sur 10 est Rh-positif de mère Rh-négatif.

Sur 200 enfants, 20 sont dans ce cas, mais un seul est atteint de MH Rh ; donc 1/20, soit 5 % seulement, des mères Rh-négatif d'enfant Rh-positif sont anti-Rh.

On peut admettre que ce chiffre de 5 % représente la fréquence de l'immunisation chez les femmes Rh-négatif dont le mari est Rh-positif, car la presque totalité de ces dernières ont au moins un enfant Rh-positif. En effet, si l'on prend seulement deux enfants comme nombre moyen d'enfants par couple,

la probabilité pour l'absence d'enfant Rh-positif, chez les couples mari Rh-positif, femme Rh-négatif, n'est que de :

$$\frac{40}{140} \times \frac{40}{140} = 0,08$$

Ce chiffre de 5 % représente un risque global d'immunisation. Il ne signifie pas, comme le remarque MOLLISON (368) que seulement 5 % des femmes Rh-négatif se trouvent aptes à s'immuniser par la grossesse : il tient compte des couples avec un seul enfant, ou avec enfants Rh-négatif.

Chez un couple donné, il est possible, comme nous le verrons, de préciser le risque réel en fonction de données faciles à obtenir, comme la compatibilité A.B.O. des époux, le génotype rhésus du mari, le nombre des grossesses.

Quoi qu'il en soit, la fréquence de l'immunisation par grossesse est nettement plus faible (10 fois moindre environ) que celle de l'immunisation transfusionnelle.

La première hypothèse qui vient à l'esprit, pour expliquer cette différence, est celle de l'intervention du placenta.

b) *L'intervention du placenta.*

Entre le globules rouges du fœtus et l'organisme maternel s'interpose la barrière placentaire. Il est logique de chercher dans la structure du placenta une explication possible à la survenue de l'immunisation dans certains cas, et à son absence chez la plupart des femmes Rh-négatif.

Trois possibilités peuvent être envisagées en ce qui concerne le passage transplacentaire des hématies :

— Le placenta ne peut pas être franchi par les globules rouges ;

— Le placenta ne laisse pas passer normalement les globules rouges, mais peut présenter occasionnellement des lésions ou des anomalies permettant l'irruption dans la circulation maternelle d'une certaine quantité de sang fœtal ;

— Enfin, le passage à travers la barrière placentaire d'un nombre minime de globules rouges pourrait être un phénomène physiologique, se produisant au cours de toute grossesse normale.

— *Première hypothèse* : les hématies du fœtus ne pouvant atteindre l'organisme maternel, il faut admettre que l'antigène Rh est transmis à la mère autrement qu'avec son support globulaire. VAN BOLHUIS (481-482) exposa dans sa thèse, en 1948, une théorie qui rendait compte de la rareté de l'immunisation chez les femmes Rh-négatif : l'antigène Rh serait limité aux hématies chez 90 % des sujets Rh-positif, mais, chez 10 % de ceux-ci, il serait présent aussi dans les tissus, en particulier dans le placenta ; l'immunisation serait provoquée par le passage dans la circulation de la mère d'éléments trophoblastiques, et seulement dans les cas où le fœtus posséderait l'antigène Rh dans ses tissus.

Les travaux de VAN BOLHUIS n'ont pas reçu de confirmation ultérieure, et la présence de l'antigène Rh hors des globules rouges (et des autres cellules sanguines) reste encore à démontrer.

— *Seconde hypothèse* : pendant la grossesse, surtout au cours des derniers mois, et plus encore pendant le travail, le placenta pourrait présenter accidentellement des lésions suffisantes pour laisser passer des quantités variables de sang fœtal.

Des examens histologiques de placentas ont été faits dans le but de vérifier l'existence de telles lésions : HELLMAN (220), KING (273), n'ont observé aucune anomalie susceptible d'expliquer l'immunisation. KLINE (279) a trouvé, dans les cas où le fœtus était atteint de MH Rh, de nombreuses brèches placentaires avec hémorragies de la circulation fœtale dans les espaces intervilleux maternels. Mais il trouvait des brèches semblables dans les placentas de toutes les grossesses normales, au cours des derniers mois.

POTTER (415) reprit cette étude, et montra l'existence de thromboses intervilleuses dans 3,6 % des cas, sur 1 600 placentas examinés ; mais, à l'encontre de KLINE, elle prouva

que ce sang provenait de la mère et non du fœtus, les globules rouges étant toujours du même groupe que ceux de la mère.

Ces travaux histologiques n'étaient donc pas concluants.

Le premier, CHOWN, en 1954 (98), démontra le passage des globules rouges du fœtus à la mère, sous la forme d'une véritable hémorragie fœtale dans la circulation maternelle : il publiait en effet une observation d'anémie aiguë non hémolytique du nouveau-né, et apportait la preuve (établie par agglutination différentielle, absorption d'anticorps et analyse biochimique) que 5 à 10 % des globules rouges circulants de la mère provenaient de l'enfant. Il suggérerait que de telles transfusions fœto-maternelles pussent être à l'origine non seulement d'anémies non hémolytiques du nouveau-né, mais aussi de mort du fœtus *in utero*, de certains accidents « toxémiques » de la grossesse, ou, exceptionnellement, d'ictères chez la femme enceinte.

WIENER (522) avait publié antérieurement, en 1948, trois cas d'anémie aiguë du nouveau-né par hémorragie de la surface fœtale du placenta, mais sans mise en évidence des hématies de l'enfant dans le sang maternel.

Plusieurs cas analogues furent publiés depuis l'observation initiale de CHOWN par COLEBATCH (109), ROSSIER (431), LUST (328), BORUM (63), MAC GOVERN (331), FADEL (166).

GUNSON, en 1957 (208) a observé 7 cas d'anémie par hémorragie fœtale dans la circulation maternelle ; dans l'un de ces cas, les hématies fœtales Rh-positif furent démontrées dans le sang de la mère (elle-même Rh-négatif), où elles eurent une survie de 80 jours ; au bout de ce laps de temps, des anticorps anti-D apparurent dans le sérum maternel.

Il en fut de même dans l'observation de MELLONE et al. (349) : la mère Rh-négatif, non anti-Rh au moment de l'accouchement, accoucha d'un enfant Rh-positif en état de choc hémorragique. L'agglutination différentielle de Ashby montrait les hématies Rh-positif fœtales dans la circulation maternelle : elles disparurent au cinquantième jour du post-partum, puis apparurent des anticorps anti-Rh maternels.

SHILLER (451) rapporta aussi une observation de choc hémorragique chez un nouveau-né, avec mise en évidence chez la femme de taux accrus d'hémoglobine fœtale et de bilirubine, peu après l'accouchement ; le placenta, étudié histologiquement, ne présentait aucune anomalie.

Ces trois dernières observations sont intéressantes du point de vue théorique : en effet, dans les cas de GUNSON et de MELLONE, on a assisté à la genèse de l'immunisation maternelle, et il paraît ici hors de doute que ce sont les globules rouges fœtaux, traversant le placenta lors du travail, qui l'ont provoquée ; quant à l'observation de SHILLER, elle semble prouver qu'un placenta histologiquement normal peut laisser filtrer des hématies.

BROMBERG et al. ont étudié (71) la composition en hémoglobine fœtale du sang de l'hématome rétro-placentaire, dans 41 cas, et ont montré qu'il est constitué de sang fœtal dans la proportion de 0,18 à 1,33 % ; sa résorption partielle par la mère pourrait alors provoquer ou accroître l'immunisation : dans un cas de décollement prématuré du placenta, ces auteurs ont trouvé dans le sang de la femme un taux anormalement élevé d'hémoglobine fœtale.

Tous ces faits démontrent que le passage des globules rouges du fœtus à la mère à travers le placenta est possible, en particulier près du terme et au cours du travail (ce qui peut expliquer que le premier-né soit habituellement indemne), au moins dans un petit nombre de grossesses, à l'occasion d'accidents au niveau du placenta (ce qui expliquerait la rareté de l'immunisation).

Mais alors, pourquoi les femmes Rh-négatif, une fois qu'elles sont immunisées, ont-elles tous leurs enfants Rh-positif atteints de MH Rh ? Il est vrai que les anticorps anti-Rh persistent de nombreuses années, mais la gravité de la MH s'accroît en général avec les grossesses successives ; il faudrait donc supposer que certaines femmes présentent à chaque grossesse des lésions placentaires, ce qui paraît peu vraisemblable.

Aussi est-on amené à envisager une troisième hypothèse, celle du passage *physiologique* des globules rouges à travers le placenta, dans toutes les grossesses.

— *Troisième hypothèse.*

Dès 1943, LEVINE considérait comme probable que toute grossesse pût s'accompagner du passage en quantités minimes de sang fœtal dans la circulation de la mère (313).

Il a été prouvé que des globules rouges injectés à la mère se retrouvaient en petit nombre dans le sang du nouveau-né, ceci dans des grossesses normales : HEDENSTEDT et NAESLUND (217), NAESLUND et NYLIN (384, 383) ont étudié la perméabilité placentaire en injectant à des femmes en travail des élliptocytes, ou des hématies marquées par P^{32} , et ont pu démontrer au moment de l'accouchement la présence d'un petit nombre de ces globules rouges dans le sang du cordon. MENGERT (350) injecta des globules marqués par Fe^{59} à 29 femmes enceintes normales, et retrouva dans 25 cas une radio-activité notable du sang du fœtus, correspondant en moyenne au passage de 4,4 cc de sang maternel. Le même auteur injecta à deux femmes enceintes du sang provenant de sujets porteurs d'hématies falciformes et put mettre en évidence quelques-unes de ces hématies dans la circulation des deux nouveau-nés.

De telles expériences montrent que le placenta est *normalement* perméable aux globules rouges, au moins dans le sens mère-enfant. Ne l'est-il pas également en sens inverse, de l'enfant vers la mère ?

Alors que le nouveau-né n'était pas anémique, DUNSFORD (157) a pu mettre en évidence dans le sang d'une femme après l'accouchement, des globules rouges d'origine fœtale, en démontrant chez cette femme O Rh négatif la présence de quelques hématies porteuses des antigènes A, C, et D propres à l'enfant.

WEINER et al. ont constaté le même passage dans le cas d'une mère immunisée (517).

CREGER et STEELE (115) ont trouvé que l'agglutination différentielle de Ashby pouvait souvent permettre de mettre

en évidence un petit nombre d'hématies fœtales dans la circulation des femmes venant d'accoucher d'enfants normaux, de groupes différents de leurs mères.

Déjà, en 1955, grâce à l'utilisation d'un sérum précipitant anti-hémoglobine F préparé chez le poulet ou le lapin, RUCKNAGEL et CHERNOFF (433) avaient constaté une augmentation, légère il est vrai, du taux de l'hémoglobine fœtale pendant la grossesse normale mais seulement au cours du second trimestre, et dans une minorité de grossesses.

Un moyen de sensibiliser grandement la recherche dans le sang maternel d'éventuelles hématies fœtales consiste à les isoler par agglutination et sédimentation différentielles, avant de les identifier par l'utilisation du sérum précipitant anti-hémoglobine F. Il s'agit là d'une combinaison des deux méthodes d'agglutination différentielle de Ashby, et d'identification de l'hémoglobine F par un procédé immunologique (beaucoup plus sensible que les procédés chimiques). C'est ce qu'a fait Hosoi (228) chez 47 femmes immédiatement après l'accouchement normal d'un enfant de groupe différent, soit dans le système ABO, soit dans le système MN. La méthode montra 18 fois sur 47 la présence d'hématies fœtales ; l'auteur estime qu'elle détecte le passage de 0,5 cc de sang fœtal à travers le placenta, la sensibilité étant limitée par le fait que le sang des adultes normaux peut contenir jusqu'à 1 % d'hémoglobine F, et qu'il est par conséquent nécessaire de diluer les lysats suffisamment pour que les réactions soient parfaitement négatives avec le sérum anti-hémoglobine F. Des observations complémentaires furent conduites par Hosoi et al. (229) chez 55 femmes peu avant et peu après un accouchement normal : 23 avaient des globules rouges fœtaux avant l'accouchement, ceux-ci n'apparurent qu'après l'accouchement chez 9 autres. La recherche fut négative chez les 23 restantes.

Enfin, l'identification d'un petit nombre d'hématies étrangères dans le sang d'un sujet peut bénéficier de l'emploi d'anticorps fluorescents, selon la technique décrite à l'origine par COONS ; COHEN et al. (106) ont recherché les antigènes A, B, D, et c avec des anti-sérums correspondants rendus

fluorescents par l'isocyanate de fluorescéine, et en observant les hématies ainsi revêtues soit en lumière au tungstène, soit en lumière ultra-violette. Une proportion minime d'hématies antigéniques au milieu d'autres non antigéniques peuvent ainsi être facilement détectées. La méthode fut appliquée à quelques femmes Rh-négatif enceintes d'un enfant Rh-positif, avec un sérum fluorescent anti-D. Chez deux femmes non anti-Rh examinées, des hématies Rh-positif présumées fœtales furent trouvées lorsqu'elles furent recherchées entre la 31^e et la 33^e semaine. Une recherche répétée à la 37^e semaine fut négative, ce qui fait penser que le passage des globules fœtaux peut être un phénomène passager, ne survenant pas exclusivement à la fin de la grossesse. Chez trois femmes fortement anti-Rh, des hématies furent néanmoins trouvées chez deux d'entre elles, la troisième n'ayant eu qu'une seule recherche à vingt et une semaines. Les auteurs insistent sur l'insuffisance de ces premiers résultats. Ceux-ci confirment cependant le passage habituel des hématies fœtales dans la circulation maternelle. Peut-être même la technique utilisée permettra-t-elle une méthode directe de groupage de l'enfant *in utero*.

Il est ainsi permis de penser, avec ALLEN et DIAMOND (8), qu'un certain nombre de globules rouges traversent normalement le filtre placentaire au cours de toutes les grossesses, de même que le filtre rénal laisse physiologiquement passer dans l'urine jusqu'à deux millions d'hématies par jour (compte d'Addis). Ce passage pourrait être favorisé de façon mécanique par les contractions utérines, et serait accru en fin de grossesse. La quantité de sang fœtal passant ainsi chez la femme est sans doute minime, en dehors d'observations exceptionnelles comme celle de CHOWN, mais n'est-il pas prouvé que des injections répétées de 0,06 cc de globules rouges suffisent à immuniser les sujets Rh-négatif ? (LEVINE, 311.)

Si la grossesse réalise une véritable transfusion du fœtus à la mère, il reste alors à expliquer pourquoi la proportion des femmes Rh-négatif immunisées par la grossesse est dix fois moindre que celle des sujets immunisés par des transfusions, et à étudier les facteurs qui peuvent empêcher ou favoriser l'immunisation.

c) *La compatibilité ABO des époux.*

LEVINE le premier, en 1943 (312), a remarqué que les parents d'enfants atteints de MH Rh étaient plus souvent de groupes ABO compatibles que les couples pris au hasard (les époux étant de groupes compatibles lorsque la femme ne possède pas d'agglutinine régulière (anti-A ou anti-B), active contre un agglutinogène, A ou B, présent sur les globules rouges du mari).

De nombreuses statistiques ont confirmé ce fait : citons celles de WIENER (530), BESSIS (41), VAN LOGHEM et SPAANDER (485), RACE et SANGER (417), BRENDAMOEN (70), DAVIDSOHN (127).

LEVINE (314) a repris plus récemment cette étude, sur 501 familles avec immunisation anti-Rh ; notre statistique, portant sur 217 couples, donne des résultats assez concordants avec les siens (tableau 2).

	Couples avec immunisation		Couples pris au hasard
	LEVINE (501 couples)	CTS Lyon (217 couples)	
ABO compatibles	80,8 %	75,6 %	65 %
ABO incompat.	19,2 %	24,4 %	35 %

TABLEAU 2 : Compatibilité ABO des couples avec immunisation anti-Rh.

Les plus grandes différences se trouvent dans l'association $O \times AB$: la combinaison femme O, mari AB, ne se rencontre chez aucun des 501 couples de LEVINE, pas plus que parmi les nôtres. Au contraire, la fréquence du groupe O chez les maris, du groupe AB chez les femmes, est plus grande chez les parents d'enfants atteints de MH Rh que chez les couples pris au hasard (tableau 3).

Des constatations inverses peuvent être faites sur les couples composés d'un homme Rh-positif et d'une femme Rh-négatif non immunisée malgré plusieurs grossesses (CHOWN, 97).

	Familles avec immunisation		Individus pris au hasard
	Pères	Mères	
O	44,7 %	33 %	42 %
A	46 %	54,3 %	45 %
B	7 %	7,7 %	10 %
AB	2,3 %	5 %	3 %

TABLEAU 3 : Répartition des groupes ABO chez les parents d'enfants atteints de MH Rh.

(Statistique personnelle portant sur 399 mères et 217 pères).

Si l'on étudie la compatibilité ABO entre les mères et leurs enfants atteints de MH Rh, — et non plus entre ces femmes et leurs maris —, on lui trouve une fréquence encore plus éloignée de la normale : il se trouve en effet que chez la plupart des couples apparemment incompatibles : femme O, mari A, par exemple, ce dernier est hétérozygote AO, si bien qu'un enfant sur deux est O, donc compatible avec sa mère (tableau 4).

	448 enfants avec MH Rh	Enfants pris au hasard
ABO compatibles avec leur mère	404 = 90,1 %	80 %
ABO incompatibles	44 = 9,9 %	20 %

TABLEAU 4 : Compatibilité ABO des enfants atteints de MH Rh avec leur mère (statistique personnelle portant sur 448 cas).

L'incompatibilité ABO des époux joue donc un rôle protecteur indiscutable à l'égard de l'immunisation anti-Rh.

Diverses hypothèses ont été émises pour l'expliquer :

— Pour WIENER (530), la compétition entre les antigènes A ou B et l'antigène Rh inhibe la production d'anticorps anti-Rh.

En immunologie générale, quelques observations montrent que, dans les cas d'injection simultanée de plusieurs antigènes, la formation d'anticorps envers chacun d'eux peut, au-delà d'un certain nombre, être diminuée. Cette question a été beaucoup discutée lors de l'introduction des vaccinations mixtes : il ne semble pas y avoir de réponse unique, mais seulement des cas d'espèce.

— Pour VAN LOGHEM et SPAANDER (485), la rareté de la MH Rh dans les familles où il existe une incompatibilité ABO s'explique par la fréquence des fausses-couches très précoces qui tendent à éliminer les fœtus ABO incompatibles avec leur mère, et qui se produisent trop tôt pour qu'apparaisse l'immunisation.

Mais, même s'il y a un peu plus de fausses-couches dans les familles où les parents sont ABO incompatibles — et d'ailleurs les statistiques sur ce point sont contradictoires —, ce léger excès ne pourrait suffire à expliquer la relative rareté de l'immunisation anti-Rh dans ces familles.

— Il est plus logique d'admettre, avec RACE et SANGER (417), ZUELZER et KAPLAN (543), que les globules rouges fœtaux, s'ils sont incompatibles, sont détruits dès qu'ils entrent dans la circulation de la mère, et n'ont pas le temps de l'immuniser. L'immunisation exigerait une certaine survie des hématies.

A l'appui de cette hypothèse, il faut citer les travaux de STERN et DAVIDSOHN (466) : injectant du sang Rh-positif, soit d'un groupe ABO compatible, soit incompatible, à des volontaires Rh-négatif, ils ont prouvé expérimentalement que l'immunisation était beaucoup plus rarement obtenue avec des globules rouges ABO incompatibles.

Des observations ultérieures de STERN et BERGER (465), montrant que l'injection de globules ABO compatibles reste efficace si les hématies ont été préalablement revêtues d'anticorps anti-A, alors qu'elle perd son pouvoir immunisant si les hématies ont été revêtues d'anticorps anti-Rh, nous paraissent surtout en faveur d'une relation directe entre pouvoir immunisant et durée de survie dans l'organisme receveur.

Il n'est pourtant pas exceptionnel de voir une femme Rh-négatif s'immuniser au cours d'une grossesse d'enfant ABO incompatible ; on pourrait alors invoquer, pense LEVINE (314), une certaine tolérance acquise *in utero* par la mère vis-à-vis de l'antigène A ou B (par exemple, une femme O, dont la mère était A, aurait pu acquérir *in utero* une tolérance relative à l'égard de l'antigène A, permettant une brève survie de globules rouges A dans sa circulation).

On connaît le rôle des opsonines dans l'élimination des hématies incompatibles : or OLIVELLI (395) a trouvé chez ces femmes, qui s'immunisent malgré une incompatibilité ABO, un faible taux d'opsonines.

A l'opposé, un grand nombre de femmes Rh-négatif mettent au monde plusieurs enfants Rh-positif, d'un groupe ABO compatible, sans jamais s'immuniser. Là encore, on a pu invoquer une tolérance acquise *in utero* à l'égard de l'antigène Rh, dans les cas où la mère de ces femmes était Rh-positif. La statistique d'OWEN (399) est en faveur de cette hypothèse, montrant que l'immunisation est plus rare chez les femmes Rh-négatif lorsque leur mère était Rh-positif. Mais celle de WARD (507) ne montre qu'un léger excès, non significatif, du groupe Rh-négatif chez la grand-mère maternelle des enfants atteints de MH Rh.

Une thèse bordelaise (96) a rassemblé et analysé les statistiques publiées par OWEN et coll. (399), BOOTH et coll. (60), LEWIS et coll. (319), en y ajoutant 104 cas personnels : l'auteur conclut qu'il n'est pas possible d'attribuer au groupe Rh maternel un rôle net sur l'immunisation de la femme Rh-négatif.

d) *Le génotype Rh du mari.*

Les pères Rh-positif n'ont pas tous uniquement des enfants Rh-positif : parmi les individus Rh-positif pris au hasard, 42,9 % sont homozygotes D/D, et 57,9 % sont hétérozygotes D/d (RACE et SANGER, 417). Les pères hétérozygotes n'ont qu'un enfant sur deux Rh-positif (D/d, la mère fournissant toujours le même chromosome d si elle est Rh-négatif). Dans une famille de trois enfants, par exemple, dont deux sont Rh-négatif et le troisième Rh-positif, la MH Rh n'a pratiquement aucune chance d'apparaître. La probabilité d'immunisation de la mère, augmentant avec le nombre d'enfants Rh-positif, sera plus grande lorsque le mari est homozygote D/D et ne peut procréer que des enfants Rh-positif.

Effectivement, les statistiques montrent que l'*homozygotisme* du mari favorise l'immunisation : il y a, parmi les pères d'enfants atteints de MH Rh, 60,7 % de D/D (au lieu de 42,9 % chez les sujets Rh-positif pris au hasard) et 39,3 % de D/d (au lieu de 57,9 %), selon MURRAY qui a étudié le génotype Rh de 540 pères (382) — chiffres que confirme exactement notre statistique : sur 217 maris de femmes immunisées, 131, soit 60,3 %, sont D/D, et 86, soit 39,7 % sont D/d.

On peut donc dire qu'il y a environ 3 individus Rh-positif D/D pour 4 Rh-positif D/d chez les sujets pris au hasard, et 3 D/D pour 2 D/d chez les pères d'enfants atteints de MH Rh.

Mais le génotype Rhésus du mari n'intervient pas seulement par le jeu de l'homo- ou de l'hétérozygotisme. Lorsque le père transmet le facteur Rh à l'enfant, il transmet un chromosome qui ne porte pas que D, mais aussi C ou c, et E ou e. Or, l'expressivité de D varie selon qu'il est accompagné de C ou de E : elle est plus faible dans la combinaison CDe que dans la combinaison cDE, qui sont de loin les deux combinaisons les plus fréquentes. Tout se passe comme s'il y avait sur les hématies une quantité limitée de substance de base pour produire les antigènes C, D et E, et que C en accaparait davantage que E. Ce phénomène d'épistasie a été précisé par RACE et SANGER (418), par LAWLER et RACE (302) et par

MALONE et DUNSFORD (338). Il explique les constatations de MURRAY (382) : le risque d'immunisation maternelle est diminué lorsque le père, tout en étant homozygote D/D, est dépourvu de c (et possède donc C en double dose).

Lorsqu'une femme Rh-négatif, dont le mari est homozygote D/D, en même temps qu'ABO compatible, ne s'immunise pas malgré plusieurs grossesses, peut-on invoquer d'autres mécanismes protecteurs, en dehors des variations individuelles de l'« aptitude à s'immuniser » ? Il resterait à savoir si de telles femmes pourraient être immunisées par des transfusions de sang Rh-positif. Il est possible que les hématies fœtales soient moins fortement antigéniques que les hématies d'adulte. Il faudrait injecter à des volontaires du sang provenant de *fœtus* Rh-positif, et comparer le pourcentage de réponses obtenues, d'une part avec le pourcentage des femmes Rh-négatif immunisées par des grossesses, d'autre part avec la fréquence des immunisations consécutives aux injections de globules rouges d'adultes ; mais ceci n'a jamais été réalisé.

Quant à l'« aptitude individuelle à s'immuniser », si son existence est une réalité, et constitue un fait général en immunologie, s'appliquant à la production de tous les anticorps, on ne sait rien sur cet aspect particulier du « terrain ». Certains lui ont supposé une détermination génétique.

Une étude (HEISTO, 219) cherchant à établir une relation chez les femmes Rh-négatif, entre le terrain allergique (asthme, urticaire, eczéma) et leur aptitude à s'immuniser, a montré que l'immunisation n'était chez ces femmes ni plus fréquente, ni plus grave, ni plus rapidement réalisée.

e) *Le risque réel.*

Jusque-là, nous n'avons donc pu définir que deux facteurs essentiels, susceptibles de modifier le risque global de 5 % d'immunisation chez les couples femme Rh-négatif, mari Rh-positif. La connaissance des groupes ABO des époux, et celle du génotype Rh du mari (lequel, il est vrai, ne peut être obtenu qu'indirectement et seulement avec une bonne pro-

babilité), permettent de préciser le risque réel chez un couple donné. Ce risque varie en effet de 1 % lorsque le mari est D/d et ABO incompatible, à 11 % lorsqu'il est D/D en même temps qu'ABO compatible. Du moins, ce sont là les résultats auxquels sont arrivés ALLEN et DIAMOND, dont le tableau suivant reproduit les conclusions (tableau 5).

Génotype Rh du mari	Compatibilité ABO des époux		Groupe ABO du mari inconnu
	Incompatibles	Compatibles	
D/d	1 %	3 %	2 %
D/D	4 à 5 %	11 %	9 %
inconnu	2 à 3 %	7 à 8 %	5 %

TABLEAU 5 : Fréquence de l'immunisation des femmes Rh-négatif.
(Emprunté à ALLEN et DIAMOND) (8).

Lorsque le mari est hétérozygote et AB, la femme étant O, le pronostic peut être très bon. En aucun cas, cependant, il n'est possible d'avoir une certitude. De plus, ces éléments perdent naturellement toute valeur si la femme a reçu des injections de sang Rh-positif.

Un troisième élément conditionne la survenue de l'immunisation maternelle, c'est le nombre des grossesses.

f) *Le nombre des grossesses.*

Ce facteur ne peut évidemment pas être utilisé *a priori* pour préciser le risque d'immunisation au moment du mariage d'une femme Rh-négatif avec un homme Rh-positif. Son importance se conçoit facilement, mais elle est peut-être moindre qu'on pourrait l'imaginer.

Les statistiques (tableau 6) montrent en effet que c'est dès la seconde grossesse que l'apparition de la MH Rh est la plus fréquente, alors que le nombre moyen d'enfants par couple est plus près de trois que de deux. C'est surtout lorsque le mari est hétérozygote D/d que le nombre des enfants devient un élément important.

N° de la grossesse	VAN LOGHEM, % sur 870 grossesses « primo-immunisantes »	ANDRÉ et coll., % sur 774 grossesses « primo-immunisantes »
I	8	9,9
II	42,6	37,9
III	22,3	27,3
IV	14,9	11,6
V	5,4	6,7
VI	3,2	2,9
VII	1,8	1,8
VIII	0,9	0,1
IX	0,1	0,6
X	—	0,1
XI	0,2	0,5
XII	0,1	—
XIII	0,1	0,1
XIV	0,1	—

TABLEAU 6 : (emprunté à LACOMME et BOREAU) (424)
Manifestation initiale de la MH Rh.

Nous avons étudié les antécédents de 342 femmes anti-Rh qui n'avaient pas reçu de transfusion : chez 166 d'entre elles, soit 48,5 %, l'immunisation était apparue dès la deuxième grossesse.

La présence d'anticorps anti-Rh dans le cours d'une première grossesse est une éventualité rare : moins de 10 % des maladies hémolytiques se voient chez des premiers-nés. Dans la même série de 342 femmes non transfusées, nous n'en relevons que 7 chez qui l'immunisation est apparue lors de la première grossesse.

Encore peut-on soupçonner dans ces cas un stimulus antigénique antérieur, soit hémothérapie (parfois très ancienne), soit fausse-couche (plus ou moins facilement avouée).

LEVINE (315) trouvait pourtant que la moitié des mères dont le premier-né était atteint de MH Rh n'avaient eu ni fausse-couche, ni injection de sang Rh-positif.

Le fait que la première grossesse ne constitue le plus souvent qu'un état pré-immunitaire, et que plusieurs enfants Rh-positif peuvent occuper le temps de latence qui précède l'apparition de l'immunisation, s'accorde avec la théorie « clonale » de BURNET du mode de formation des anticorps. La même théorie vise aussi à expliquer la persistance indéfinie de la sensibilisation (sinon de la présence d'anticorps décelables), malgré la suppression des contacts avec l'antigène.

II. — LA CONDUITE A TENIR CHEZ UN COUPLE FEMME Rh-NÉGATIF, MARI Rh-POSITIF ; LE DÉPISTAGE PRÉNATAL SYSTÉMATIQUE DE L'IMMUNISATION ANTI-Rh.

Il n'existe aucun traitement préventif de l'immunisation. La seule prévention est transfusionnelle : c'est de proscrire formellement toute injection de sang Rh-positif à une femme ou à une petite fille Rh-négatif. Il est préférable aussi de s'abstenir d'utiliser le mari comme donneur de sang pour sa femme, même s'ils ont des groupes ABO et Rh compatibles, afin d'éviter le risque d'une immunisation rare.

Que faire alors en pratique ? Rien, tant que la femme n'est pas enceinte. Comme il n'est pas question de déconseiller le mariage du fait de la seule appartenance du fiancé au groupe Rh-positif et de la fiancée au groupe Rh-négatif, le groupage prénuptial n'est pas justifié.

Mais, à défaut d'un traitement préventif, dès que la femme est enceinte, on doit pratiquer un dépistage systématique de l'immunisation.

Ce dépistage est à faire dès la première grossesse, pour tenir compte de l'éventualité d'une immunisation pouvant, ou bien être rapportée à des injections de sang antérieures, ou à une fausse-couche cachée, ou bien survenir apparemment sans ces antécédents.

Il est à répéter à chaque nouvelle grossesse, puisqu'il n'est pas exceptionnel de voir l'immunisation apparaître lors de grossesses tardives, succédant à une longue série d'enfants indemnes.

C'est d'une part parce qu'il est important pour la thérapeutique d'être averti à l'avance du danger couru par l'enfant, et d'autre part parce qu'il n'est pas possible d'attendre des accidents bénins, souvent absents, pour songer à l'immunisation maternelle, que le dépistage doit être systématique.

a) RÉALISATION PRATIQUE.

Le problème de sa réalisation pratique est facilement résolu grâce aux trois consultations prénatales. La première, au troisième mois, s'accompagne d'un prélèvement de sang pour BW : le même prélèvement permet d'obtenir l'échantillon de sang (10 cc sans anticoagulant) destiné, soit au groupage, s'il s'agit d'une première grossesse, la femme n'étant pas groupée auparavant, soit à la recherche d'anticorps anti-Rh, si la femme est trouvée Rh-négatif, ou déjà connue comme telle.

Chez les femmes Rh-négatif, il est important de pouvoir, dès le troisième mois, rechercher l'immunisation : son existence à ce moment ne saurait être rapportée à la grossesse en cours, mais son évolution pendant celle-ci pourra être suivie par comparaison avec ce premier échantillon de sérum, qui servira de référence. L'absence d'immunisation au troisième mois permettra d'affirmer que l'enfant à naître est Rh-positif, dans le cas où des anticorps apparaîtraient à un examen ultérieur. Les deux examens prénataux du sixième et du huitième mois seront l'occasion de dépistage ultérieur.

b) LE PROBLÈME SÉROLOGIQUE.

Quatre méthodes de base sont utilisables pour la recherche des anticorps anti-Rh, chacune ayant donné naissance à un grand nombre de variantes techniques. Chaque méthode et chaque variante a ses mérites respectifs qu'il faut prendre en considération avant de faire un choix.

1. *L'agglutination en milieu salin (« tube test »)*, avec des hématies n'ayant subi aucune préparation particulière, ne décèle que les grands anticorps complets, alors que cette forme d'anticorps anti-Rh n'est ni la plus fréquente, ni la plus importante cliniquement.

2. *L'agglutination en milieu albumineux (test de conglutination)* décèle au contraire les petits anticorps incomplets. Les techniques varient selon que la réaction est faite en tube, ou sur lame (« Slide-test »), selon le milieu utilisé (sérum humain, solution d'albumine humaine ou bovine, mélange de sérum ou d'albumine, plasma oxalaté, subtosan, dextran, gélatine, gomme acacia, etc...), selon que ce milieu macro-moléculaire est introduit d'emblée dans la réaction ou ajouté secondairement aux hématies préalablement sensibilisées dans un premier temps de contact en milieu salin avec le sérum à examiner (Sheffield's method, plasma conglutination test). Deux critiques peuvent être formulées contre cette méthode : d'une part, beaucoup de milieux macro-moléculaires exposent à de fausses positivités par rouleaux-formation, d'autre part, la sensibilité est inférieure à celle des deux méthodes suivantes. Dans le cas particulier de la recherche prénatale systématique, le manque de sensibilité n'est pas un inconvénient majeur : il n'y a pratiquement pas de MH Rh du nouveau-né cliniquement et sérologiquement caractérisée sans que les anticorps anti-Rh soient faciles à mettre en évidence dans le sérum maternel au voisinage de l'accouchement. Mieux vaut répéter les recherches chez la femme enceinte à la fin de la grossesse par une méthode simple, plutôt que de faire une seule recherche trop loin du terme à l'aide d'une méthode très sensible. Les

techniques en deux temps sont relativement sensibles, mais longues ; au contraire, le « slide-test » compense son manque de sensibilité par sa facilité et sa rapidité d'exécution. Reste à obtenir de lui une bonne sensibilité par l'élimination de la rouleaux-formation ; et ce résultat dépend du choix de la solution d'albumine utilisée. Il faut reconnaître que bien peu de solutions d'albumine sont entièrement satisfaisantes à cet égard, et ceci explique le peu de faveur généralement témoigné à la méthode.

3. *Le test de Coombs indirect* est au contraire très largement utilisé. C'est pourtant une méthode délicate, consommatrice de sérum et de temps, mais sensible (à condition que le sérum à examiner soit ajouté aux hématies étalons en relativement grande quantité, que l'incubation soit de quatre-vingt-dix minutes, que les hématies soient minutieusement lavées avant l'addition du réactif anti-globuline, et que toute la verrerie utilisée soit parfaitement propre) et c'est une méthode qui trompe peu (à condition que soient inclus les témoins adéquats). Bien entendu, la qualité du réactif anti-globuline humaine (AGH) est importante. Celui-ci doit éviter les phénomènes de zone et pouvoir déceler les revêtements d'anticorps aussi bien les plus discrets que les plus abondants. Il est ainsi souvent conseillé d'utiliser plusieurs dilutions du sérum AGH. Cependant, pour la seule recherche des anticorps anti-Rh, il est possible de préparer un réactif AGH présenté à une dilution optima qui réagit de façon optima avec la plus large variété de revêtements anti-Rh.

Même dans les meilleures conditions techniques, la sensibilité du test de Coombs peut, croyons-nous, se trouver en défaut au début de l'iso-immunisation anti-Rh chez des sujets ne possédant que de gros anticorps complets de faible taux ; de même lorsque la recherche est effectuée sur le lacto-sérum, dans lequel ce type d'anticorps peut souvent exister seul. Tout se passe comme si les grands anticorps fixés sur les hématies au cours du premier temps du test pouvaient être enlevés par les lavages successifs (en eau saline à la température du laboratoire) qui précèdent le second temps.

Au début de l'immunisation, la positivité du test de Coombs indirect peut donc être devancée par celle des tests aux hématies traitées aux enzymes, lesquels apportent le maximum de sensibilité.

4. *Les tests aux hématies traitées par un enzyme* sont remarquables de sensibilité, décelant les anticorps les plus faibles, et aussi bien les grands anticorps complets que les anticorps les plus « petits » (crypto-agglutinoïdes). Cependant, ils ne sont pas toujours préférés aux méthodes précédentes, parce qu'ils exposent à de fausses positivités, rançon de leur haute sensibilité.

Plusieurs enzymes sont utilisés : trypsine, papaïne, ficine, broméline (récemment le bleu de méthylène a été proposé à la place des enzymes précédents).

La trypsine est la plus anciennement employée ; on peut lui reprocher, du moins si l'on suit les techniques les plus classiques, une sensibilité un peu inférieure à celle donnée par ses homologues. D'autre part, le fait qu'elle favorise l'activité des anticorps froids non spécifiques interdit son usage pour des tests sur lame. Par contre, la trypsine se conserve bien en solution acide à $+4^{\circ}$ et il est commode de la trouver toujours immédiatement disponible. Nous utilisons une solution à 10 %, ce qui permet d'augmenter notablement la sensibilité par rapport à celle fournie par les solutions moins concentrées initialement proposées. Les réactions sont faites en tube après une incubation d'une heure et demie, et la lecture est macroscopique, directement dans les tubes.

Le principal intérêt de la papaïne est de se prêter à une technique sur lame : STRATTON la réalise à la température du laboratoire, après avoir ajouté comme activateur le chlorhydrate de cystéine (dont la solution se conserve mal), mais FINE et MOULLEC ont estimé pouvoir s'en passer. De toutes façons, la survenue de fausses réactions positives oblige à diluer le sérum à examiner (à 1/10 pour FINE et MOULLEC). Dans ces conditions, la sensibilité est finalement médiocre.

Quant à la ficine, on peut lui reprocher, pour un usage routinier, sa causticité. De plus, nous n'avons pas trouvé

qu'elle permettait une sensibilité plus grande que la trypsine telle que nous l'utilisons.

Depuis plus de quatre ans, toutes nos recherches systématiques d'anticorps anti-Rh ont été effectuées par les trois méthodes suivantes :

— slide-test ;

— test aux hématies trypsinisées en milieu salin, sur quatre dilutions du sérum à examiner ;

— test de Coombs indirect.

Des discordances entre ces trois tests sont fréquemment rencontrées au tout début de l'immunisation. Quand un seul test est alors positif, c'est de beaucoup le plus souvent le test aux hématies trypsinisées ; cependant, parfois, ce peut être le test de Coombs indirect. Il n'est pas rare que test aux hématies trypsinisées et test de Coombs indirect soient positifs, alors que le slide-test est encore négatif. Enfin, quand les anticorps ne sont encore représentés que par de faibles anticorps complets, le test de Coombs indirect peut être négatif alors que les deux autres tests sont positifs.

Ces discordances disparaissent en général rapidement dès que l'immunisation progresse.

c) LE RENDEMENT.

Nous avons examiné jusque-là près de 50 000 femmes au titre du groupage prénatal systématique. 3,5 % des femmes enceintes trouvées Rh-négatif se sont révélées immunisées. Ce chiffre est plus faible que celui de 5 % attribué au risque d'immunisation anti-Rh par la grossesse. Sont en effet exclus des examens comptés comme systématiques tous les cas où une histoire antérieure plus ou moins suspecte pouvait motiver la recherche.

Le pourcentage précédent correspond au rendement d'un dépistage systématique par rapport au nombre de femmes examinées. Comme chaque femme Rh-négatif fait l'objet, à chaque grossesse, de plusieurs examens, le rendement par

rapport au nombre d'examens est encore très inférieur au chiffre ci-dessus.

Que peut-on conclure de ce premier chapitre ? Le risque de MH Rh est somme toute minime, mais il impose un dépistage systématique. Grâce à celui-ci, le danger éventuel ne sera pas écarté, mais grandement réduit, comme nous le verrons dans les chapitres suivants. C'est dans ce sens que nous croyons utile d'informer les couples femme Rh-négatif, mari Rh-positif.

CHAPITRE II

PROBLÈMES POSÉS PAR LA PRÉSENCE PENDANT LA GROSSESSE, D'ANTICORPS ANTI-Rh.

La découverte d'anticorps anti-Rh chez une femme enceinte pose successivement les trois problèmes suivants :

- Le fœtus est-il Rh-positif ?
- S'il est Rh-positif, quelle sera la gravité de son atteinte ?
- Quelles sont les ressources thérapeutiques et la conduite à tenir ?

I. — LA PRÉVISION DU GROUPE Rh DE L'ENFANT A NAITRE

L'enfant que porte une femme Rh-négatif immunisée est-il Rh-positif, et par conséquent en danger de MH ? Il est des cas simples, où la réponse est facile ; ainsi lorsque l'on a vu apparaître les anticorps maternels au cours de la grossesse, en l'absence de transfusion antigénique pendant cette période, l'enfant Rh-positif peut seul être responsable de cette apparition. Mais lorsque l'immunisation préexiste dès le début de la grossesse, le problème est beaucoup plus difficile, et c'est alors pourtant qu'il est le plus important de le résoudre, dans la crainte d'accidents particulièrement précoces et graves. Différents moyens sont à mettre en jeu successivement.

1. LE PHÉNOTYPE RHÉSUS PATERNEL.

Sa détermination ne soulève pas de difficultés techniques, dès que l'on dispose de sérums-tests reconnaissant spécifiquement les antigènes globulaires C, c, D, E et même e.

La recherche des différents antigènes du système rhésus permet en effet de reconnaître, non pas avec certitude, mais du moins avec une très bonne probabilité, si cet individu est homozygote D/D, ne pouvant avoir que des enfants Rh-positif (D-positif), ou hétérozygote D/d, ayant autant de chances d'avoir un enfant Rh-positif qu'un enfant Rh-négatif.

En effet, en l'absence d'un sérum-test anti-d, il n'est pas possible de distinguer les sujets D/D et D/d, mais la fréquence de ces deux formules est très différente selon les antigènes rhésus combinés avec D sur les hématies.

Cinq combinaisons (cinq phénotypes) sont habituellement trouvés chez les sujets Rh-positif : le tableau suivant indique, pour chacun de ces phénotypes courants, la formule D/D ou D/d la plus fréquente, donc la plus probable, et le taux de probabilité correspondant (tableau 7).

Phénotypes :			Probabilité pour :
Réactions obtenues	Notation CDE	Notation Rh-Hr simplifiée	
C+c—D+E—	C/CDe	R ₁ R ₁	D/D = 0,95
C+c+D+E+	C/cDE	R ₁ R ₂	D/D = 0,90
C+c+D+E—	C/cDe	R ₁ r	D/d = 0,92
C—c+D+E+e+	c/cDE/e	R ₂ r	D/d = 0,94
C—c+D+E+e—	c/cDE/E	R ₂ R ₂	D/D = 0,85

TABLEAU 7 : Probabilité pour l'homo- ou l'hétérozygotisme dans les 5 phénotypes Rh-positif les plus courants.

Lorsque le père peut ainsi être considéré comme très probablement homozygote D/D, on peut prévoir avec une très bonne approximation que l'enfant à naître sera Rh-positif. Sur 314 grossesses pour lesquelles nous connaissions le phénotype paternel, 193 étaient de père D/D, ce qui a fait prévoir un enfant Rh-positif ; il y a eu 4 erreurs, soit 2 %. L'analyse de ces 4 cas montre qu'il s'agissait, 3 fois sur 4, d'une erreur sur la paternité, le mari homozygote D/D n'étant pas le père de l'enfant. Dans un cas en effet, il y avait une exclusion de paternité par les groupes ABO, la mère étant A, le mari O, et l'enfant AB ; dans le second, la femme reconnut elle-même qu'elle avait cherché un partenaire Rh-négatif, d'accord, disait-elle, avec son mari ; dans un troisième cas, la paternité était exclue, l'enfant étant c/c, et le père, dûment vérifié, C/C.

La quatrième erreur concerne un père c/c DE (phénotype qui correspond le plus souvent à un génotype hétérozygote D/d), que nous avons considéré comme probablement homozygote D/D, parce que nous l'avions testé avec un sérum anti-e, sans trouver l'antigène e : son phénotype devenait alors c/cDE/E, ce qui correspond à la combinaison génotypique probable cDE/cDE, donc homozygote. La naissance d'un enfant Rh-négatif, dans ce cas où rien n'était en faveur d'une exclusion de paternité, laisse planer un doute sur le résultat obtenu avec un sérum anti-e dont la rareté ne nous avait pas permis une grande expérience, et dont les réactions étaient par ailleurs peu franches.

Ainsi, l'existence d'une probabilité pour l'homozygotisme paternel, déterminé dans les conditions ci-dessus, constitue un élément extrêmement valable, pratiquement suffisant à lui seul, de prévision du groupe Rh de l'enfant à naître.

On peut même s'étonner qu'étant donné que l'homozygotisme n'est donné qu'avec une certaine probabilité, les seuls cas où l'enfant déjoue la prévision basée sur ce résultat se trouvent être expliqués par des accidents comme les précédents. En fait, quand nous donnons une probabilité de 0,90 pour l'homozygotisme D/D du mari, la probabilité pour le groupe Rh-positif de l'enfant est encore plus grande, puisque,

dans le cas où le mari serait hétérozygote D/d malgré la probabilité statistique, l'enfant aurait encore une chance sur deux d'être Rh-positif.

Dans le cas où le père est trouvé hétérozygote D/d très probable, le problème de la prévision du groupe de l'enfant à naître n'est que repoussé, mais il se trouve que ce cas n'est pas le plus fréquent : il existe en effet, comme nous l'avons vu, un excès de sujets homozygotes D/D chez les maris des femmes anti-Rh.

2. L'ÉVOLUTION DE L'ANTICORPS MATERNEL AU COURS DE LA GROSSESSE.

L'appréciation des modifications de l'anticorps maternel dans le cours de la grossesse est un problème difficile que nous croyons être réservé aux laboratoires spécialisés. Il est tout d'abord nécessaire qu'un nombre suffisant d'échantillons soient prélevés, un tous les mois et demi, par exemple, le premier dès le diagnostic de début de la grossesse. Le fœtus ne peut constituer un stimulus antigénique avant le troisième mois : l'échantillon obtenu à ce moment servira donc de référence, définissant l'état d'immunisation résiduelle, conséquence des précédentes grossesses et préexistant à la grossesse à surveiller. Il est indispensable, pour que cet échantillon puisse être valablement comparé aux suivants, qu'il soit conservé à -25° ; chaque comparaison s'effectuera après décongélation, parallèlement sur l'échantillon de référence et sur le nouvel échantillon, dans des conditions techniques strictement identiques.

Même avec ces précautions, la recherche des modifications quantitatives de l'anticorps est souvent décevante. Elle se fait classiquement par titrage, c'est-à-dire par dilution des échantillons de sérums et détermination de la plus grande dilution active. Quelle que soit la façon dont on juge cette activité (en milieu albumineux, par test de Coombs indirect, sur hématies traitées par un enzyme, ou par consommation d'antiglobuline), la méthode des dilutions est critiquable dans

son principe : des différences importantes peuvent exister entre deux sérums, qui deviennent inappréciables lorsqu'ils se trouvent largement dilués. Aussi, ce n'est guère que lorsque le titre est faible en début de grossesse, et que l'échantillon de référence n'a donc pas à être très dilué, que l'on peut s'attendre à des résultats significatifs par cette méthode des dilutions.

Dans les autres cas, elle fait le plus souvent apparaître un aspect « en plateau », dont l'interprétation est délicate.

Nous avons imaginé de comparer les échantillons de sérum sans les diluer en les testant vis-à-vis d'hématies étalons dont l'antigène Rh est de plus en plus affaibli par chauffage préalable, dans des conditions telles que plus grande est l'activité anti-Rh du sérum, plus il agglutine les hématies les moins antigéniques (JOUVENCEAUX, 257).

Il est ainsi possible d'obtenir, par un artifice simple, un renseignement complémentaire.

Même dans les meilleures conditions techniques, les résultats des examens sérologiques pendant la grossesse sont souvent difficiles à interpréter :

— Une courbe d'anticorps d'allure *ascendante* fait prévoir un enfant Rh-positif. Mais, rarement il est vrai, il peut s'agir d'un enfant Rh-négatif. Cette éventualité a été signalée à plusieurs reprises : par PICKLES (407), SCHNEIDER (447), EVANS (165), LEWI (316), ALLEN et DIAMOND (8), MALAGUZZI (336). S'agit-il alors d'une réaction « anamnétique » (SCHNEIDER), non spécifique, due à l'exaltation des réactions de défense provoquée chez la femme enceinte par la présence du fœtus ? On peut rappeler à ce propos les travaux de VAN LOCHEM (484), qui, injectant à des volontaires immunisés des antigènes hétérospécifiques forts (vaccin TAB par exemple), constatait, dans certaines conditions, une augmentation du titre anti-Rh, sans doute par stimulation du système réticulo-endothélial. Le fœtus serait-il capable d'exercer à l'égard de l'organisme maternel une telle stimulation non spécifique ?

L'immunisation anti-Rh peut même apparaître au cours d'une grossesse d'enfant Rh-négatif, comme dans le cas d'ALLEN (14), où la femme, Rh-négatif, devint anti-Rh à la

trente-sixième semaine de sa première grossesse, alors que son enfant était lui aussi Rh-négatif.

— La courbe des anticorps peut être *descendante* : il s'agit alors en principe d'un enfant Rh-négatif ; encore faut-il, avant de l'affirmer, interpréter les résultats des titrages en fonction de la date à laquelle ils ont été pratiqués. Une baisse du titre anti-Rh au cours des cinq ou six premiers mois de la grossesse est sans signification. En effet, à ce stade précoce, les globules rouges fœtaux peuvent difficilement stimuler la production d'anticorps maternels, d'une part parce que leur passage transplacentaire se produit surtout en fin de grossesse, d'autre part parce que l'antigène Rh, s'il apparaît chez le fœtus dès la huitième semaine (CHOWN, 101), est encore trop peu développé dans les premiers mois pour être efficace.

De même, la chute des anticorps au cours du neuvième mois ne peut suffire à affirmer que le fœtus est Rh-négatif : elle peut correspondre à la « consommation » des anticorps par un fœtus Rh-positif, qui sera souvent gravement atteint (HUBINONT, 237). Par ailleurs, KELSALL et Vos (270) ont constaté que l'apparition d'œdèmes importants chez la femme en fin de grossesse pouvait entraîner, par dilution, une baisse apparente du titre anti-Rh.

Enfin, on peut assister, de façon tout à fait exceptionnelle, à l'atténuation très nette, ou à la disparition de l'immunisation au cours d'une grossesse d'enfant Rh-positif chez une femme antérieurement immunisée : LEWI (317) a rapporté un cas de disparition complète des anticorps anti-Rh chez une femme immunisée depuis plus de cinq ans, malgré deux grossesses d'enfant Rh-positif ; les deux enfants étaient cliniquement et sérologiquement indemnes.

Dans l'une de nos observations, l'immunisation maternelle, sans disparaître complètement, s'est très nettement atténuée au cours d'une nouvelle grossesse d'enfant Rh-positif : le slide-test a en effet été trouvé négatif, alors qu'il était fortement positif à la grossesse précédente, trois ans auparavant, et le taux des anticorps anti-Rh (mesuré par le test aux hématies trypsinisées) a diminué par rapport à ce qu'il était à cette

époque. Le père étant hétérozygote, ces résultats ont fait prévoir un enfant Rh-négatif. Il était en fait Rh-positif, mais cliniquement et sérologiquement très peu atteint, avec un test de Coombs légèrement positif et un subictère discret, apparu au troisième jour — alors que son aîné de trois ans avait un test de Coombs très positif (+++), et une atteinte grave à la naissance, avec un taux de bilirubine cordonale imposant l'exsanguino-transfusion immédiate.

— Souvent enfin, l'immunisation maternelle reste apparemment indifférente à la nouvelle grossesse : une femme ayant un taux élevé d'anticorps le conserve volontiers sans chute notable au cours des années, ou au cours d'une grossesse d'enfant Rh-négatif. En cas de grossesse d'enfant Rh-positif, elle ne semble pas pouvoir dépasser le « plafond d'immunisation » qu'elle a précédemment atteint.

Il n'en reste pas moins que, recherchée dans de bonnes conditions, mais jugée avec prudence, l'évolution des anticorps maternels au cours de la grossesse constitue un élément important de prévision du groupe Rh de l'enfant à naître.

Le tableau suivant (tableau 8) (JOUVENCEAUX, 257) donne les résultats obtenus chez 98 femmes déjà anti-Rh au premier examen pratiqué au début d'une grossesse, qui furent suivies ensuite, à la fois en titrage par dilutions, et en slide-test avec hématies chauffées, le groupe de l'enfant ayant pu dans tous les cas être directement déterminé à la naissance.

A la lecture de ce tableau, on peut faire les constatations suivantes :

1^o Toutes les fois que le titrage par dilutions a montré une modification quantitative de l'anticorps au cours de la grossesse (31 fois sur 98), que ce soit une augmentation ou une diminution, la comparaison en slide-test des échantillons non dilués a décelé également une modification dans le même sens, souvent de façon beaucoup plus nette ;

2^o 67 fois sur 98, le titrage par dilutions ne nous a pas permis de mettre en évidence une quelconque modification

du titre de l'anticorps. Le slide-test utilisant des hématies chauffées a alors révélé, dans 48 de ces cas, soit une augmentation, soit une diminution de l'activité anti-Rh ;

Comparaison par dilution	Comparaison par ST avec GR chauffés	Enfants		
		Rh-négatif	Rh-positif	
			Vivants	Mort-nés ou anasarques
↗ 30	↗ 30	2	25	3
= 67	↗ 43	6	33	4
	= 19	7	7	5
	↘ 5	2	—	3
↘ 1	↘ 1	—	—	1

TABLEAU 8 : Evolution quantitative de l'anticorps anti-Rh maternel au cours de la grossesse et groupe Rh de l'enfant

3° Que ce soit en titrage par dilutions ou en slide-test, une diminution (6 cas) ne signifie pas toujours enfant Rh-négatif (2 cas) : elle peut correspondre aussi à un enfant Rh-positif, soit mort, soit du moins très atteint *in utero* (4 cas). Une diminution dans une telle circonstance est classique et s'explique aisément ;

4° Même avec l'aide du slide-test utilisant des hématies chauffées, il est parfois impossible de mettre en évidence une variation significative de l'activité anti-Rh (19 cas, soit 19 % des grossesses). Souvent l'enfant est alors Rh-négatif (7 cas), l'immunisation maternelle n'ayant sans doute pas le temps, au cours des neuf mois de grossesse, de s'atténuer de façon sensible. Ou bien l'enfant est Rh-positif (12 cas, et la proportion d'enfants très atteints est alors considérable) ;

5^o Enfin, dans l'éventualité la plus fréquente (73 cas, soit trois quarts des grossesses observés), où une augmentation peut être mise en évidence, soit par le titrage par dilutions en même temps que par le slide-test, soit plus souvent par cette dernière méthode seulement, si l'enfant est en général Rh-positif, il est environ une fois sur dix paradoxalement Rh-négatif. Ceci pose un problème d'interprétation difficile à résoudre. Outre l'hypothèse, précédemment évoquée, d'une stimulation aspécifique exercée par le fœtus sur le système réticulo-endothélial de la mère, on peut se demander aussi si la conservation et la congélation n'ont pas atténué l'activité anti-Rh de l'échantillon de sérum prélevé au début de la grossesse et servant de référence pour les dosages ultérieurs. Peut-être enfin les réactions données par un sérum sont-elles fonction, non seulement des anticorps anti-Rh que contient ce sérum, mais aussi d'un « pouvoir cong lutinant », qui pourrait varier avec chaque échantillon.

De même qu'il existe des cas où le sang paternel n'est pas disponible, il se présente encore, malgré la généralisation du dépistage systématique de l'immunisation anti-Rh dès le début de la grossesse, des cas où les anticorps ne sont recherchés et découverts qu'à la fin de la grossesse, trop tard pour qu'une modification quantitative puisse être recherchée ou interprétée.

La simple connaissance des antécédents peut alors aider : si les enfants précédents n'ont pas présenté d'ictère néo-natal, on peut préjuger, chez une femme sans histoire transfusionnelle, que l'enfant à naître est Rh-positif. S'il y a eu transfusion antérieure ou enfant antérieur ictérique, et si le mari est hétérozygote ou inconnu, alors la prévision est impossible par les méthodes envisagées jusque-là.

Les résultats de la prévision du groupe Rh de l'enfant à naître, faite au cours de 214 grossesses pour lesquelles nous disposons de tous les éléments précédents (phénotype Rh du mari, antécédents, et plusieurs titrages d'anticorps chez la mère) ont été les suivants :

- 173 prévisions exactes, soit 80,8 % ;
- 31 prévisions impossibles, soit 14,6 % (le mari étant

hétérozygote D/d et les anticorps maternels restant en plateau) ;

— 10 prévisions erronées, soit 4,6 %, pourcentage qui tombe à 3,3 % si l'on exclut les 3 cas où le mari n'était pas le père de l'enfant, la majorité des erreurs étant dues à une augmentation de l'activité anti-Rh maternelle malgré le groupe Rh-négatif de l'enfant.

Ces résultats justifient la recherche d'autres procédés de prévision susceptibles de pallier l'insuffisance éventuelle des éléments précédents. Mise à part la recherche directe du groupe Rh de l'enfant sur les cellules de desquamation du liquide amniotique, les procédés utilisables sont des procédés indirects recherchant un retentissement de l'atteinte hémolytique fœtale soit chez la mère, soit dans le liquide amniotique. On peut donc leur attribuer non seulement une valeur diagnostique quant au groupe Rh de l'enfant, mais aussi une valeur pronostique concernant le degré de son atteinte.

3. LA NUMÉRATION DES RÉTICULOCYTES MATERNELS.

KONDI et JACOBESCU (282) ont proposé cette méthode de réalisation pratique facile, qui consiste à rechercher chez la mère, au cours des trois derniers mois de grossesse, une augmentation du nombre des réticulocytes. Cette réticulocytose est attribuée au passage dans la circulation maternelle d'érythropoïétines, substances stimulant l'hématopoïèse, et produites chez l'enfant en réponse à l'hémolyse. Bien entendu, toute autre cause de stimulation érythropoïétique doit être éliminée chez la mère, telle qu'anémie hémolytique ou post-hémorragique, ou traitement anti-anémique.

Après avoir pratiqué des numérations des réticulocytes chez 100 femmes enceintes normales prises au hasard, nous avons recherché une augmentation de la réticulocytose, dans le dernier tiers de la grossesse, chez les femmes immunisées. Nous l'avons trouvée souvent absente alors que l'enfant était Rh-positif ; les seules augmentations significatives correspon-

daient à des atteintes fœtales sévères. En effet, le taux des réticulocytes chez les femmes enceintes normales était compris, dans 96 % des cas, entre 10 000 et 20 000 par mm^3 ; la proportion des taux supérieurs à 20 000 n'était chez ces femmes que de 4 %, alors qu'il était de 12,5 % chez les femmes anti-Rh enceintes d'un enfant Rh-négatif, ou peu atteint, et de 50 % chez les femmes enceintes d'un enfant Rh-positif mort *in utero* ou très gravement atteint. Aussi, nous pensons que la méthode a un intérêt plus pronostique que diagnostique ; encore sa fidélité nous paraît-elle douteuse, et nous hésitons à lui donner une valeur déterminante dans un cas particulier.

Cependant, MOULINIER (380) fait état de résultats beaucoup plus encourageants : chez 168 femmes enceintes immunisées, la numération des réticulocytes maternels lui a permis une prévision exacte du groupe Rh de l'enfant à naître dans 90 % des cas.

D'autres retentissements maternels de l'hémolyse fœtale ont été recherchés : BLANCHAEER et CHOWN (51) n'ont pu mettre en évidence chez la mère aucune modification humorale spécifique, pas plus que LACOMME (292) qui a exploré systématiquement les fonctions rénales, hépatiques, le sang, l'élimination urinaire des stéroïdes sexuels, chez des femmes enceintes immunisées comparées à des femmes enceintes normales.

NEVANLINNA (389), au contraire, en dosant la bilirubine indirecte dans le sérum de la mère immunisée, a trouvé des chiffres statistiquement augmentés lorsque l'enfant est Rh-positif. Cette augmentation, même faible, et d'interprétation difficile dans un cas donné, est presque étonnante, étant donné l'apport minime de pigment et le fait que le taux sérique de la bilirubine est fonction, non seulement de sa production, mais aussi, et dans une large mesure, de son élimination.

4. L'ÉTUDE DES MODIFICATIONS PHYSICO-CHIMIQUES DU LIQUIDE AMNIOTIQUE.

Elle constitue un procédé certainement valable, bien que de réalisation pratique difficile.

BEVIS (46) dose à l'électrophotomètre le fer non hémétique et l'urobilinogène et en tire des renseignements à la fois sur le groupe Rh de l'enfant et sur la gravité de son état.

WALKER (494) confirme l'intérêt de la mesure de la densité optique du liquide amniotique, qui permet une prévision exacte dans près de 95 % des cas, mais il est nécessaire que le prélèvement soit fait avant la trente-cinquième semaine de la grossesse, et que le liquide soit frais au moment de l'examen.

Bien que les auteurs ne signalent pas d'accidents imputables à la ponction transabdominale, il semble bien difficile d'y recourir systématiquement. La même remarque s'applique à la recherche directe du groupe Rh de l'enfant par examen du liquide amniotique.

5. LE GROUPAGE DE L'ENFANT SUR LE LIQUIDE AMNIOTIQUE.

Actuellement, et à l'inverse de ce que l'on sait des antigènes A et B, il n'est pas possible d'être définitivement convaincu de l'existence de l'antigène Rh en dehors des cellules sanguines, que ce soit à l'état soluble dans les liquides de sécrétion, ou sur les cellules des différents tissus autres que le tissu sanguin. Pourtant, un certain nombre d'essais ont consisté à rechercher cet antigène dans le liquide amniotique en vue du diagnostic du groupe de l'enfant *in utero*.

WALKER (497), recherchant la substance Rh soluble sur 50 échantillons de liquide amniotique, ne l'a trouvée dans aucun cas. Ces résultats étaient en contradiction avec ceux de WITEBSKY (538, 359) qui décelait une petite quantité de substance Rh dissoute dans le liquide amniotique chez 80 % des fœtus Rh-positif, mais jamais chez ceux qui étaient atteints de maladie hémolytique. WITEBSKY en concluait que la présence de l'antigène Rh dans le liquide amniotique protégeait le fœtus de l'action des anticorps maternels (hypothèse assez peu vraisemblable, objecte WALKER, car les femmes Rh-négatif, une fois qu'elles sont immunisées, ont tous leurs enfants Rh-positif atteints).

FREIESLEBEN (179), cherchant à grouper le fœtus à partir de cellules de desquamation trouvées dans le liquide amniotique, a eu des résultats excellents (par la méthode de l'agglutination mixte) quant aux groupes ABO, mais peu encourageants au contraire quant au groupe Rh.

Seuls à notre connaissance, DUCOS, BROUSSY et BAUX (72, 36) ont obtenu, avec la méthode d'absorption, sur ces mêmes cellules, un total succès. Quant à nos quelques essais personnels, ils ont été jusque-là décevants.

Quoi qu'il en soit, c'est en fin de compte dans la grande majorité des cas que l'on peut prévoir si l'enfant sera Rh-positif et atteint. A lui seul, le phénotype paternel, qui peut être déterminé sur le plan local, résout le problème dans plus de la moitié des cas. Lorsqu'il est en défaut, l'envoi régulier d'échantillons du sérum maternel à un laboratoire spécialisé permet encore au moins une fois sur deux une prévision valable. Si le doute subsiste, alors vers sept mois et demi l'hospitalisation dans un centre spécialisé permettra le recours éventuel aux autres procédés d'investigation. La même mesure, dans le cas où l'enfant est prévu comme Rh-positif, s'efforcera de répondre à la question suivante : quel sera le degré de gravité de l'atteinte de l'enfant ? et décidera en conséquence des mesures thérapeutiques.

II. — LA PRÉVISION DU DEGRÉ DE GRAVITÉ DE L'ATTEINTE DE L'ENFANT

La MH Rh peut revêtir tous les degrés de gravité, depuis la forme latente, purement sérologique, jusqu'à la mort précoce du fœtus *in utero*.

La prévision pendant la grossesse du degré de gravité est un problème difficile. Un certain nombre d'éléments ont une valeur relative et sont à discuter dans chaque cas particulier.

1. LES ANTÉCÉDENTS.

Ils constituent un élément capital du pronostic.

Classiquement, la maladie s'aggrave avec les grossesses successives. Cette règle générale conserve une valeur statistique certaine, mais elle souffre de nombreuses exceptions.

De beaucoup plus grande valeur pratique sont les deux notions suivantes :

a) *L'absence d'enfant antérieur atteint ne doit pas, à elle seule, faire porter un pronostic définitivement optimiste.*

Le premier enfant atteint, les anticorps maternels n'étant apparus qu'au cours de cette grossesse, peut l'être gravement, et même mourir *in utero*, et ceci quelle que soit la parité de la mère.

Un peu plus du tiers de nos observations de MH Rh (soit 188 cas) concernent des enfants dont les aînés n'avaient présenté aucune atteinte hémolytique à la naissance. Malgré cette absence d'antécédents familiaux, il y eut parmi eux une proportion non négligeable de morts *in utero* (2,6 %), que nous croyons avoir été réduite par la pratique du déclenchement anticipé de l'accouchement ; quant aux enfants nés vivants, ils étaient souvent gravement atteints, et la proportion des cas nécessitant une exsanguino-transfusion était presque aussi grande que dans l'ensemble des cas de MH Rh.

b) *La maladie tend à se répéter d'une manière identique, dans sa forme clinique, chez les enfants d'une même famille.*

Alors que les conséquences chez l'enfant de l'immunisation maternelle présentent des variations considérables d'une famille à l'autre, elles restent relativement constantes dans chaque famille, sans que l'on puisse discerner si ce fait tient aux caractères de l'immunisation maternelle ou à des mécanismes protecteurs se retrouvant chez les enfants successifs d'une même famille, ou à la combinaison de ces deux facteurs.

C'est un fait d'observation que la maladie reproduit généralement une forme clinique superposable à celle déjà observée chez le ou les enfants antérieurement atteints : soit forme bénigne, soit forme initialement muette mais caractérisée par

l'hyperbilirubinémie des premiers jours, soit forme à symptomatologie d'emblée évidente à la naissance, dont la mort *in utero* n'est que l'expression majeure. C'est essentiellement à l'intérieur de ce cadre que l'on peut retrouver la notion classique d'aggravation chez les enfants successifs.

WALKER et MURRAY (499), ALLEN et DIAMOND (8), WALSH et WARD (506) ont souligné ce caractère de la MH Rh, qui est également confirmé par beaucoup de nos observations familiales. Nous pouvons en effet étudier 76 familles chez lesquelles nous avons observé successivement 2, 3 ou 4 enfants atteints de MH Rh. Les frères et sœurs ont présenté une atteinte revêtant la même forme clinique (bénigne, hyperbilirubinémique, ou à symptomatologie évidente à la naissance) dans 60 de ces familles, soit 79 %. Dans 16 familles seulement (21 %), la MH se manifestait sous une forme différente d'un enfant à l'autre, soit qu'à une atteinte bénigne succédât une forme hyperbilirubinémique, soit (plus rarement) qu'à cette dernière forme succédât une atteinte grave à la naissance, ou même un anasarque. Dans une famille, une forme purement hyperbilirubinémique survint après une forme grave, et, dans une autre, une MH bénigne spontanément curable succéda à une forme grave. Mais nous n'avons pas observé de mort *in utero* survenant directement après une atteinte bénigne.

Les deux notions précédentes doivent être présentes à l'esprit lorsque se pose le problème de l'attitude thérapeutique avant la naissance : la première justifie le déclenchement anticipé de l'accouchement dès la première grossesse immunisante. La seconde fait des antécédents un élément de valeur pour juger de la date du déclenchement. Parfois, elle invite à n'utiliser cette mesure qu'avec prudence dans les cas où les enfants précédents sont nés apparemment normaux, et n'ont présenté qu'une forme hyperbilirubinémique, susceptible d'être aggravée par l'immaturité.

Le schéma pronostique précédent peut-il se trouver modifié par certaines circonstances ? Nous pensons ici à l'influence discutée des antécédents transfusionnels d'une part, de l'espacement des grossesses de l'autre.

Il est classique de considérer avec une gravité particulière les MH Rh des enfants des femmes immunisées par des injections ou des transfusions de sang Rh-positif. La statistique de MARTIN (340) confirme cette notion. De même, TEATE (475) considère la transfusion de sang Rh-positif comme un agent plus fortement immunisant que la grossesse normale. Mais WALKER et MURRAY (499) étudiant l'histoire antérieure de 1 033 mères Rh-négatif immunisées, concluent que l'immunisation réalisée par la transfusion de sang Rh-positif est de même valeur que l'immunisation obstétricale. C'est aussi l'opinion de WALSH et WARD (506).

Nous avons relevé des antécédents transfusionnels chez 26 mères anti-Rh. Chez 12 de ces femmes, le rôle de la transfusion dans la genèse de l'immunisation ne peut pas être démontré formellement ; elles ont eu 15 enfants, tous nés vivants, dont 4 ont guéri spontanément. Chez les 14 autres femmes, le rôle de la transfusion est certain, la MH Rh s'étant manifestée dès la première grossesse. Elle ont eu 17 enfants, dont 3 étaient morts *in utero*, soit 17 % (mais 2 de ceux-ci étaient nés de la même mère) ; un cas a guéri spontanément, les autres ont nécessité une exsanguino-transfusion. Ces chiffres ne permettent pas de conclure que les antécédents transfusionnels confèrent à la MH Rh une gravité particulière.

Quant à l'espacement des grossesses, l'influence favorable qu'on pourrait logiquement être tenté de lui attribuer est encore plus contestable. Certes, le titre des anticorps anti-Rh tend spontanément à décroître peu à peu avec les années. Mais une nouvelle grossesse antigénique déclenche le plus souvent une réascension rapide des anticorps, qui atteignent ou dépassent alors le taux maximum antérieur. La facilité avec laquelle on peut réactiver, par de minimes injections de sang Rh-positif, une immunisation anti-Rh antérieure, même apparemment presque éteinte, a été notée dès les premiers essais d'immunisation de volontaires par DIAMOND en 1944 (143) et par BESSIS (42). Il est donc assez logique de penser que l'espacement des grossesses n'améliore guère le pronostic, hypothèse que confirment plusieurs études statistiques, en particulier celle de WALKER et MURRAY (499).

Nous avons étudié la gravité de la MH chez 92 nouveau-nés pour lesquels nous disposions, comme élément de comparaison, de l'observation d'un aîné précédemment atteint de MH. En retenant comme « aggravations » uniquement les cas très nets, où une atteinte grave nécessitant une exsanguino-transfusion, succédait à une guérison spontanée, ou ceux où un fœtus mort-né succédait à un nouveau-né vivant — et comme « moindre gravité » les circonstances inverses, nous avons obtenu les résultats suivants :

— Sur 75 naissances survenues moins de trois ans après celle du précédent enfant Rh-positif, il y eut :

- 28 aggravations, soit 37,3 % ;
- 42 cas de gravité à peu près égale, soit 56 % ;
- 5 cas de gravité moindre, soit 6,4 %.

— Sur 17 naissances survenues plus de trois ans après celle du précédent enfant Rh-positif, il y eut :

- 3 aggravations, soit 17,6 % ;
- 10 cas de gravité à peu près égale, soit 58,8 % ;
- 4 cas de gravité moindre, soit 23,6 %.

L'espacement des grossesses semblerait donc, d'après ces chiffres limités, améliorer légèrement le pronostic.

Lorsque se trouve brusquement modifiée la gravité de la MH Rh dans une famille, d'un enfant au suivant, c'est le plus souvent sans aucune raison décelable. Nous avons déjà signalé la possibilité d'une diminution, ou même d'une disparition de l'immunisation maternelle malgré une nouvelle grossesse d'enfant Rh-positif, qui est alors épargné. Mais ceci est exceptionnel. Plus fréquentes sont les variations de l'atteinte des enfants successifs en dépit de l'apparente constance des anticorps maternels. L'existence de telles variations, sans enlever leur valeur aux règles précédentes, témoigne du fait que l'anticorps maternel n'est qu'un des éléments du conflit dont l'aboutissant est la maladie du fœtus ou du nouveau-né.

Cette dernière notion est plus évidente si l'on rapporte maintenant, d'une famille à l'autre, le pronostic au titre des anticorps maternels.

2. LE TITRE DES ANTICORPS MATERNELS.

Si les variations quantitatives des anticorps maternels au cours de la grossesse ont une valeur diagnostique en ce qui concerne le groupe Rh de l'enfant, leur titre à la fin de la grossesse constitue, dans une certaine mesure, un élément de pronostic, c'est-à-dire de prévision de la gravité de la maladie. Mais il importe de ne pas confondre les deux ordres de renseignements : une augmentation du taux de l'anticorps au cours de la grossesse ne signifie pas enfant gravement malade, mais seulement enfant Rh-positif. Le plus souvent, au contraire, aux enfants les plus atteints correspondent les plus faibles élévations de taux pendant la grossesse, parce que les enfants précédents ont amené la mère à son « plafond d'immunisation ». A l'inverse, les plus nettes élévations s'observent au cours de la grossesse du premier enfant malade, lequel l'est en général de façon moins sévère.

C'est donc la valeur absolue de la quantité d'anticorps présente dans les derniers mois ou semaines de la grossesse qui est maintenant seule à être considérée. La méthode des dilutions reste la méthode classique pour cette appréciation quantitative, et, n'ayant pas ici à détecter de faibles différences d'un sérum à l'autre, nous n'avons pas à formuler contre elle les mêmes reproches que précédemment.

Il existe statistiquement un rapport entre titre des anticorps maternels en fin de grossesse et gravité de l'atteinte de l'enfant, la maladie étant d'autant plus grave que le titre est plus élevé. Ce rapport est souligné par de nombreux auteurs : TEATE (475), FREIESLEBEN (178), ALLEN, DIAMOND et VAUGHAN (11), WIENER, NAPPI et GORDON (529), BUFFA, FRANÇOIS et DAVIDSOHN (77), WIDELock et coll. (520), etc...

Nos observations le montrent également : nous préciserons plus loin l'incidence de la mort *in utero* en fonction du taux d'anticorps que nous avons trouvé chez les mères.

Prenant comme critère de gravité le taux de l'hémoglobine cordonale, KELSALL et VOS (270) ont trouvé qu'il variait en raison inverse du taux de l'anticorps maternel.

Cependant, les exceptions à la règle précédente sont nombreuses : elles ont été rencontrées par tous les auteurs. L'enfant peut être gravement malade alors que le titre des anticorps est bas, ou peu atteint malgré un titre élevé. Au maximum, une femme anti-Rh peut avoir un enfant Rh-positif cliniquement et même sérologiquement indemne (DOCKERAY, 151 ; KARIHER, 265 ; GOLDBLOOM, 197 ; CARTER, 84 ; GRUNDORFER, 206 ; DONOHUE, 153 ; HOWARD, 230).

Comment expliquer ces discordances ?

Tout d'abord, il semble qu'il faille prendre en considération le temps pendant lequel le fœtus est exposé à l'action des anticorps : STERN (464), KELSALL et VOS (270) constatent qu'un titre élevé est de pronostic plus grave s'il existe depuis le début de la grossesse que s'il est apparu seulement dans les dernières semaines.

On peut ensuite se poser la question suivante : ce que nous déterminons comme titre de l'anticorps maternel correspond-il exactement à son potentiel d'agressivité pour l'enfant Rh-positif ? Certains auteurs (DOTZAUER, 154) ont pensé que ce titre ne devait être recherché qu'à l'aide du test de congglutination puisque, *in vivo*, les seuls éléments en jeu sont l'anticorps, l'antigène, et la « congglutinine ». Cependant, la plupart des auteurs donnent leur préférence soit au test de Coombs indirect quantitatif, soit aux tests utilisant les hématies traitées par un enzyme, tandis que MOULINIER (380) n'accorde de valeur qu'au seul test de consommation d'antiglobuline.

Soulignons au passage que la multiplicité des méthodes employées interdit de donner un taux qui fasse la frontière entre bénignité et gravité, et que de toutes façons, même en utilisant la même méthode, deux laboratoires n'obtiennent que rarement le même résultat.

HUNT (239) a pensé que le degré de l'atteinte fœtale pouvait dépendre, non pas tant du titre de l'anticorps maternel, que de son avidité, c'est-à-dire de son aptitude à réagir avec les hématies Rh-positif rapidement et sous forme de gros agglutinats. Mesurée à l'aide d'un test relativement peu précis, mais simple, cette avidité lui est apparue comme un guide valable du pronostic.

KIRK, VOS et KELSALL (274, 493) ont constaté que les cas sévères de MH Rh s'accompagnent d'un haut titre d'anticorps libre dans le sérum de l'enfant. Ils ont donc recherché (« partial absorption test ») l'aptitude du sérum maternel à être complètement ou partiellement neutralisé par contact avec un lysat d'hématies Rh-positif. Ils ont trouvé que le « partial absorption titer » ainsi déterminé au voisinage du terme constituait un excellent témoin de la gravité de l'atteinte de l'enfant, meilleur même que le taux de l'hémoglobine cordonale mesurée à la naissance.

Enfin, même en admettant que l'aptitude à traverser le placenta et que la nocivité de l'anticorps maternel puissent être exactement appréciés *in vitro*, n'existe-t-il pas chez le fœtus des éléments susceptibles d'influencer, soit le conflit sérologique, soit les conséquences finales de ce conflit ? Pour en être convaincu, il suffit d'avoir observé, et le fait n'est pas rare, des enfants avec test de Coombs très positif pourtant indemnes de toute manifestation clinique précoce ou secondaire.

L'un de ces facteurs pourrait être la susceptibilité variable de l'antigène Rh de l'enfant, en rapport avec son phénotype rhésus, lui-même déterminé par le phénotype paternel.

3. LE PHÉNOTYPE RHÉSUS PATERNEL.

De même que l'évaluation quantitative des anticorps maternels, le phénotype rhésus paternel a été crédité de deux ordres de renseignements, diagnostiques et pronostiques. La recherche de l'homo- ou de l'hétérozygotisme constitue, nous l'avons vu, l'élément de base pour la prévision du groupe Rh de l'enfant. De plus, MURRAY, qui a reconnu au type R_2 (cDE) une plus grande vertu immunisante qu'au type R_1 (CDe), attribue aux enfants R_2 (cDE) une plus grande sensibilité vis-à-vis de l'anticorps anti-D : il trouve la plus grande fréquence de morts *in utero* dans les familles où le père est R_2 - R_2 (cDE/cDE) (50). Il est tentant de trouver là une explication des variations de la gravité chez les enfants successifs d'une même famille lorsque le père est R_1R_2 (CDe/cDE), les enfants R_{1r} étant moins atteints que les enfants R_{2r} .

Cependant, les conclusions de MURRAY ne sont pas confirmées par les résultats de KIRK, VOS et KELSALL (275). Comme nous le verrons plus loin, nous n'avons pas trouvé non plus que le phénotype paternel influençait de façon significative l'incidence de la mort *in utero*.

De toutes façons, une éventuelle corrélation entre type rhésus paternel et sévérité de la maladie ne peut apparaître qu'à l'examen d'un grand nombre, et n'a pas d'intérêt pratique dans un cas particulier.

Pour en terminer avec les procédés indirects du pronostic, signalons encore que la compatibilité ABO de l'enfant avec sa mère (et donc des parents entre eux) ne paraît avoir, une fois apparue l'immunisation maternelle, aucune influence sur la gravité de l'atteinte de l'enfant (WALKER et MURRAY, 499). Si un enfant ABO incompatible est moins apte à déclencher l'apparition des anticorps, il est tout aussi sensible à leur action. Il peut même stimuler l'immunisation maternelle, qu'il est beaucoup plus facile de réactiver que de créer.

4. LES ÉLÉMENTS « DIRECTS » DU DIAGNOSTIC DE GRAVITÉ.

Les éléments de pronostic précédents sont très indirects, puisqu'ils préjugent de l'atteinte de l'enfant par ce qu'ont été les atteintes des enfants antérieurs, ou par les seuls caractères du conflit sérologique materno-fœtal.

Est-il possible d'apprécier les conséquences elles-mêmes de ce conflit chez l'enfant *in utero*, et ceci de façon suffisamment précoce pour que les possibilités thérapeutiques soient conservées ?

Le premier trouble chez l'enfant doit être l'hémolyse d'une partie de ses hématies, et par conséquent la stimulation de son érythropoïèse d'une part, la libération de produits de destruction globulaire d'autre part. Déjà utilisées dans un but diagnostique, les répercussions de l'hémolyse fœtale sur le chiffre des réticulocytes maternels et sur le liquide amniotique doivent en même temps, de toute évidence, être proportionnelles à la sévérité de l'atteinte de l'enfant.

Nous avons dit que le compte des *réticulocytes maternels*, méthode encore très indirecte, mais simple, nous paraissait avoir une certaine valeur pronostique, du moins sur un grand nombre, son utilisation dans un cas particulier restant délicate.

L'*examen photométrique du liquide amniotique* donne certainement des renseignements plus directs et plus précieux, en montrant l'augmentation des produits d'origine érythrocytaire, mais est de réalisation pratique difficile. On peut se demander s'il ne serait pas possible de retrouver chez la mère une augmentation de l'élimination totale des pigments biliaires, laquelle, à notre connaissance, n'a pas été recherchée.

Jusque-là, le seul trouble de l'élimination signalé chez la mère concerne le *prégnandiol* et les *17-cétostéroïdes*, mais ce trouble n'apparaît que lorsque la mort fœtale est imminente ou déjà consommée, c'est-à-dire de façon beaucoup trop tardive pour que le renseignement ait un quelconque intérêt (GABRIEL et FOURNIE, 184).

Il en est malheureusement de même des *données radiologiques*, qui n'ont guère plus de valeur, en tant que signe d'alerte, que la perception des mouvements fœtaux, ou celle des bruits du cœur. Cependant, PIGEAUD et coll. (411) ont attiré l'attention sur l'accentuation de la ligne sombre cutanée fœtale, perceptible dès le septième mois et surtout à la fin du huitième : ils ont trouvé cette « ligne noire » chez 50 % des enfants érythroblastiques (contre 6,5 % chez les fœtus pris au hasard), et spécialement dans les formes graves de la maladie hémolytique. Sa constatation peut donc constituer un nouvel élément dans la discussion du pronostic.

La prévision de la gravité de la MH Rh est pourtant un problème qui, dans un cas donné, reste souvent très difficile. Les antécédents, les caractères de l'anticorps maternel, n'ont qu'une valeur d'indication ; les renseignements plus directs sont incertains, ou difficiles à obtenir, ou trop tardifs. Pratiquement, il n'est jamais possible d'établir précocement un pronostic précis et sûr. Or, ce problème pronostique est dominé par la hantise de la mort *in utero*, qui représente de loin la plus grande cause de mortalité par MH Rh. C'est parce qu'il n'est pas actuellement possible de déterminer à tout moment

et avec précision le degré de l'atteinte fœtale, qu'on peut considérer comme nécessaire, une fois prévu le groupe Rh-positif de l'enfant à naître, de recourir à peu près systématiquement (mais dans des conditions d'innocuité bien définies) au seul procédé efficace de prévention des atteintes graves dont nous disposons : le déclenchement anticipé de l'accouchement.

Mais avant d'aborder le problème thérapeutique anté-natal, il nous paraît indispensable de nous arrêter à ce qui constitue le souci majeur au cours de la grossesse : la mort *in utero*.

5. LA MORT « IN UTERO ».

a) Fréquence.

ALLEN et DIAMOND (10) admettent que 20 % des enfants atteints de MH Rh meurent *in utero*. WALKER et MURRAY (501), sur 1 692 cas recensés, trouvent un pourcentage un peu moins élevé : 16 %, voisin de celui de KELSALL et VOS (270) : 17 %.

Cependant, la fréquence de cet accident varie avec les éléments de pronostic.

L'importance des *antécédents* est considérable : WALKER et MURRAY (499) trouvent 10 % de mort *in utero* chez les premiers enfants atteints, 2 % lorsque l'enfant précédent a présenté une atteinte bénigne, et près de 80 % s'il y a déjà eu une mort *in utero* dans la fratrie.

Notre statistique (tableau 9) confirme la très grande valeur des antécédents familiaux dans la prévision du risque de mort fœtale. Mais nous devons faire ici une réserve à propos de nos pourcentages de morts *in utero*. Ils sont nettement inférieurs à ceux des autres auteurs, d'une part à cause de la mise en œuvre, de façon presque systématique, par les accoucheurs lyonnais, de l'accouchement provoqué avant terme chez les femmes immunisées, mais aussi à cause d'une sélection involontaire de nos observations : le Centre de Transfusion centralise en effet les observations de MH Rh de la région lyonnaise, y compris celles d'enfants nés à la campagne, ou dans des maternités éloignées, — mais seulement s'ils sont

nés vivants; en général, les morts fœtales ne nous sont connues que si l'accouchement a eu lieu à Lyon.

Antécédents	Nombre de MH Rh	Morts <i>in utero</i>	
		Nombre	%
Néant (premiers atteints) .	188	5	2,6 %
MH Rh (nés vivants)	205	23	11,2 %
Mort <i>in utero</i> antérieure . .	54	25	46 %

TABLEAU 9 : Fréquence de la mort *in utero* en fonction des antécédents.
(Sur 447 cas de MH Rh dont l'histoire familiale nous était connue avec précision)

L'influence du *titre des anticorps* en fin de grossesse est soulignée par ALLEN et DIAMOND (8) : selon eux, la fréquence de la mort fœtale passe de 10 % quand le titre est inférieur à 1/64, à 40 % s'il est supérieur. Notre statistique (tableau 10), portant sur 358 grossesses pour lesquelles une recherche d'anticorps a été pratiquée au cours du dernier mois, confirme ces résultats, — le taux critique, au-delà duquel le risque de mort *in utero* augmente nettement, étant également de 1/64.

Titre de l'anticorps maternel en fin de grossesse. (hématies trypsinisées)	Nombre de MH Rh	Morts <i>in utero</i>	
		Nombre	%
Inférieur à 1/64	185	7	3,7 %
De 1/64 à 1/256	138	24	17,3 %
Supérieur à 1/256	35	17	48,5 %

TABLEAU 10 : Fréquence de la mort *in utero* en fonction du titre de l'anticorps maternel.

WALKER et MURRAY (499) retiennent aussi le rôle favorisant du *phénotype c/c paternel*. Nous avons étudié (tableau 11) la fréquence de la mort *in utero* selon le phénotype du père, sur 251 cas de MH Rh pour lesquels ce phénotype nous était connu. Nos résultats ne confirment pas ceux de MURRAY : la fréquence de la mort *in utero* reste à peu près constante, quel que soit le phénotype paternel.

Phénotype paternel	Phénotype présumé de l'enfant	Nombre de MH Rh	Morts <i>in utero</i>	
			Nombre	%
C/CDe ou C/cDe	tous les enfants Rh+ sont CDe	161	24	14,9 %
C/cDE	la moitié des enfants Rh+ est CDe, l'autre moitié cDE.	59	8	13,5 %
c/cDE	tous les enfants Rh+ sont cDE	31	5	16,1 %

TABLEAU 11 : Fréquence de la mort *in utero* en fonction du phénotype rhésus paternel.

Enfin, nous croyons que la pratique du déclenchement anticipé de l'accouchement est susceptible de réduire la fréquence de la mort *in utero*, qui n'est, sur l'ensemble de nos observations, que de 11,4 %. Mais nous avons vu avec quelles réserves il faut accueillir ce chiffre. Si nous tenons compte seulement des femmes dont l'immunisation a été suivie pendant la grossesse, par un ou plusieurs examens sérologiques, les résultats sont plus valables, avec une mortalité *in utero* de 14,4 % (sur 340 grossesses). La statistique de PIGEAUD et GABRIEL, en 1958 (409) ne comporte que 13 morts *in utero* sur 95 cas de MH Rh (soit 13,8 %), grâce à une pratique très large de l'accouchement provoqué avant terme.

b) *Date de la mort fœtale.*

La mort fœtale ne semble pas pouvoir survenir au cours des quatre premiers mois. On a vérifié que le pourcentage des fausses-couches des trois premiers mois n'était pas augmenté chez les femmes Rh-négatif immunisées (KELSALL et VOS, 268). Ce fait n'a pas reçu d'explication absolument satisfaisante. En effet, on a montré que le test de Coombs pouvait être positif chez de tous jeunes fœtus, âgés de 12 semaines (ALLEN et DIAMOND, 8), et même de 6 semaines (CHOWN, 99), ce qui prouve que, dès ce stade précoce, l'antigène Rh est présent sur les hématies fœtales, et que les anticorps maternels peuvent franchir le placenta. Peut-être le fœtus n'est-il pas capable, avant le cinquième mois, de détruire en quantité importante les globules rouges sensibilisés ; ou bien possède-t-il à ce stade du développement une aptitude à peu près illimitée à produire des hématies.

Quoi qu'il en soit, la mort fœtale est essentiellement le fait de la seconde moitié de la grossesse, et surtout du dernier tiers : dans plus de la moitié des cas, elle se situe dans les cinq dernières semaines.

Dans une certaine mesure, les antécédents familiaux permettent d'en prévoir la date (WALKER, MURRAY et RUSSEL, 501), notion importante pour la mise en œuvre de l'accouchement anticipé provoqué.

c) *Le tableau clinique.*

Dans la majorité des cas, se trouve réalisé le tableau classique de l'anasarque fœto-placentaire : l'ascite y représente l'élément dominant du syndrome de rétention hydrique et l'énorme hypertrophie du foie exagère la distention de l'abdomen. Les taches purpuriques prédominant au visage, et l'aspect du placenta, volumineux, pâle, friable, sont aussi immédiatement frappants.

A l'opposé, spécialement lorsque la mort *in utero* a été précoce, au cours des cinquième et sixième mois, le fœtus peut avoir un aspect extérieur normal.

d) *La physio-pathologie.*

Le mécanisme essentiel responsable de l'anasarque fœto-placentaire semble être la défaillance cardiaque, elle-même secondaire à l'anémie. Le fœtus paraît incapable, à un moment donné, de compenser l'hémolyse par une régénération globulaire suffisante. Cette incapacité serait due, pour ALLEN, DIAMOND et CRAIG (9), à une carence de nature encore indéterminée : il existe en effet au niveau des organes hématopoïétiques une forte augmentation du nombre des éléments jeunes (également soulignée par THOENES, 476), contrastant avec la rareté des formes plus évoluées, ce qui indique un arrêt de maturation, peut-être dû à une action des anticorps sur les érythroblastes.

Pourtant, l'anémie n'est sans doute pas le seul facteur en cause. Comme le remarque DAVID (124), et comme l'avait constaté ANDERSON (18) dans l'anasarque expérimental, les chiffres d'hémoglobine rencontrés dans ces cas ne sont pas toujours extrêmement bas, et peuvent se voir chez des nouveau-nés exempts d'ascite et d'œdèmes. BESSIS (43) insistait sur le rôle de l'hypoprotéïnémie, mais elle n'est pas non plus toujours très marquée. Surtout si l'on considère la prépondérance de l'ascite dans le syndrome œdémateux, on en vient alors à soupçonner le rôle des perturbations circulatoires (et non seulement métaboliques) que peut entraîner la présence d'un foie énorme et profondément modifié par la prolifération érythroblastique : telle est l'hypothèse proposée par DAVID (124).

Si la physio-pathologie de l'anasarque fœto-placentaire est encore loin d'être parfaitement élucidée, il est plus difficile encore d'analyser le mécanisme de la mort *in utero* lorsque le fœtus est cliniquement d'aspect normal. On peut cependant penser que, lorsque l'atteinte hémolytique est précoce, c'est plus le placenta que le foie de l'enfant qui en fait les frais.

Le fait que toute grossesse, chez une femme immunisée, soit susceptible de se terminer par la mort du fœtus *in utero* montre avec évidence que le problème thérapeutique de la MH Rh se pose bien avant la naissance de l'enfant.

III. — LE TRAITEMENT ANTÉ-NATAL DE LA MH Rh

1. LES ESSAIS DE TRAITEMENT MÉDICAL.

Le véritable traitement de la MH Rh serait un traitement anté-natal évitant le conflit sérologique materno-fœtal. De nombreux essais thérapeutiques témoignent de la recherche dans ce but, mais aucun n'a jusque-là résolu ce problème, qui est le même que celui posé par les greffes homologues (il s'agit dans les deux cas de supprimer les réactions de défense de l'organisme à l'égard d'antigènes étrangers), mais qui est compliqué, dans le cas de la MH Rh, par le fait que les procédés agressifs justifiés avant une tentative de greffe ne peuvent l'être chez une femme enceinte.

a) On a essayé d'agir sur les ANTICORPS MATERNELS :

— Soit en *s'opposant à leur formation* par la compétition des antigènes (WIENER, 530), la femme recevant des doses répétées d'un vaccin, anti-coquelucheux par exemple.

Récemment, LEWI et MAYER (318) ont tenté d'inhiber la formation d'anticorps par substitution de gamma-globulines ; en effet, il semble que la diminution des gamma-globulines dans le plasma constitue un stimulus pour leur sécrétion ; inversement, on peut donc supposer que l'injection de gamma-globulines exogènes, à une dose identique ou supérieure à celle qui est normalement fabriquée, est susceptible d'en supprimer la fabrication endogène. Chez une femme aux antécédents très graves (7 enfants morts *in utero*, dont 5 avant 7 mois), ces auteurs ont donc injecté des gamma-globulines à raison de 18 cc par jour, cinq jours par semaine, pendant dix semaines, ceci à partir de 5 mois et jusqu'au déclenchement de l'accouchement, à 7 mois un tiers : l'enfant était très gravement atteint, mais vivant ; il mourut vingt heures après la naissance malgré deux exsanguino-transfusions. Le taux des anticorps anti-Rh s'était abaissé de façon significative après cinq semaines de traitement. Les auteurs

considèrent que ce traitement a une certaine action, mais devrait être commencé plus tôt, malgré son coût élevé ;

— On a essayé d'*empêcher le passage des anticorps* dans la circulation fœtale par l'administration de vitamine C à haute dose, dans le but de préserver l'intégrité de la barrière placentaire ;

— De les *éliminer*, par des exsanguino-transfusions répétées chez la femme ;

— De les *neutraliser* : là encore, la vitamine C a été proposée, par LAYRISSE (305), après expérimentation *in vitro*.

La découverte d'un haptène Rh, substance capable de fixer l'anticorps sans en stimuler la production, résoudrait le problème de façon idéale. Or, en 1946, CALVIN (80) parvenait à extraire une substance inhibant *in vitro* le sérum anti-Rh. Mais il ne put réaliser à nouveau cette extraction. Ses travaux furent repris en 1947 par CARTER (85, 86), qui pensa avoir réellement réussi à préparer l'haptène Rh, et qui publia par la suite, en 1956 (87) des statistiques très favorables sur son utilisation thérapeutique. Elle concluait que l'emploi correct de l'haptène Rh, complété éventuellement par l'exsanguino-transfusion, pourrait faire rayer la MH Rh des causes de mortalité fœtale et néo-natale.

Malheureusement, à part EHRENBURG (162), qui obtint quelques résultats encourageants, tous les auteurs qui ont essayé de préparer un haptène Rh, en reprenant la technique de CARTER ou en la modifiant, ont abouti à des échecs (HAMILTON, 210 ; SPURLING, 458 ; CAZAL, 89).

b) Faute de pouvoir éviter l'atteinte des hématies fœtales par les anticorps maternels, on a cherché à en limiter les conséquences en favorisant les *réactions de défense du fœtus*. La méthionine a ainsi été proposée pour protéger la cellule hépatique.

Dès 1942, PÉHU et BROCHIER (404) préconisaient le fer et les extraits hépatiques ; plus récemment, ALLEN et DIAMOND (8) chez 20 femmes enceintes immunisées ayant eu précédemment un fœtus mort *in utero*, ont institué un traite-

ment anti-anémique intensif (vitamine B₁₂, extraits hépatiques, acide folique). Le pourcentage de morts *in utero* chez ces femmes (85 %) a été exactement celui auquel on aurait pu s'attendre en l'absence de traitement.

c) L'apparition de la *cortisone* et de l'*ACTH* a fait naître de grands espoirs.

HUNTER (241, 240) a été l'un des premiers à les utiliser chez les femmes enceintes anti-Rh, et à se convaincre de leur efficacité : par l'administration de cortisone, à la dose moyenne de 100 mg par jour, entreprise dès que cessait la progression normale du prégnandioli et des 17 céstéroïdes urinaires, il obtint une réduction de la mortalité néo-natale, et surtout de la mortalité *in utero*, qui passa de 15 % à 5 %.

D'autres résultats assez favorables ont été rapportés, venant à l'appui de ceux de HUNTER, par BOWLEY (66), GARZON (187), et, récemment, LACOMME (293). Ce dernier traite par la cortisone les femmes enceintes aux antécédents particulièrement sévères, avec la posologie suivante : à partir de la dix-huitième ou de la vingtième semaine, la femme, hospitalisée, reçoit du cortancyl : 25 à 30 mg le premier jour, 20 à 25 le deuxième, 15 à 20 le troisième, 10 à 15 le quatrième ; puis, rentrée chez elle, 5 mg par jour jusqu'à l'accouchement, qui est habituellement déclenché à la trente-quatrième semaine. Sur 8 cas traités ainsi, il y eut 6 enfants vivants, alors que, en l'absence de traitement, on ne devait en escompter que 2, tout au plus.

A l'opposé, de nombreux auteurs ont conclu à l'inefficacité de la cortisone administrée pendant la grossesse (WIENER, 524 ; DE COSTA, 136 ; DYER, 160 ; WALKER, 496). CANNELL (82) a noté que les hormones surrénales semblaient favoriser l'accouchement prématuré spontané. Il estime qu'elles sont inutiles, et parfois dangereuses. MAYER (346), partisan, comme nous le verrons, de leur utilisation chez le nouveau-né, est très réservé quant à leur opportunité chez la femme enceinte, et rapporte un accident grave, avec collapsus et œdèmes viscéraux très sévères, survenu après l'accouchement chez une femme traitée par corticothérapie pendant les semaines précédentes.

Comment pourrait-on interpréter un rôle préventif éventuel de la cortisone administrée pendant la grossesse ?

Elle n'empêche ni la formation des anticorps, ni leur fixation sur les globules rouges de l'enfant. Peut-être diminuerait-elle la destruction des hématies sensibilisées : c'était l'hypothèse de BOWLEY (66) ; elle s'accorde avec les résultats observés dans l'anémie hémolytique acquise de l'adulte : l'amélioration des signes cliniques et hématologiques obtenue par la cortisone est beaucoup plus nette que celle des signes sérologiques.

Pour HUNTER (240, 241), pour MAYER (346), il y aurait en fin de grossesse une insuffisance cortico-surrénale materno-fœtale traduite par la baisse de l'excrétion urinaire des 17 céto stéroïdes et du prégnandiol. La cortisone agirait en corrigeant cette insuffisance.

L'action favorable de la cortisone, et, *a fortiori*, la façon dont s'exerce cette action, restent donc incertaines. Pourtant, en raison même de cette incertitude, il nous paraît difficile de ne pas la proposer lorsque existent des antécédents de mort *in utero* (et en l'absence de contre-indications). Car, dans les cas graves, il faut bien associer l'espoir d'avoir un enfant vivant à un effort thérapeutique, et le meilleur choix de celui-ci reste actuellement pour nous la cortisone.

Avant de clore la liste des essais de traitement préventif de la maladie hémolytique, il faudrait citer encore la progestérone, la vitamine E, les dérivés de la chlorophylle, le régime déchloruré, les anti-histaminiques, les acides aminés...

Les résultats publiés à propos de ces multiples thérapeutiques se caractérisent par leur discordance : succès entre les mains de certains, échecs complets pour d'autres. Ceci est dû à l'incertitude du pronostic fœtal, sur laquelle nous avons déjà insisté : même lorsque plusieurs grossesses se sont terminées par la mort du fœtus *in utero*, il reste encore près de 20 chances sur 100 pour qu'un enfant Rh-positif ultérieur naisse vivant à terme. Aussi est-il très difficile d'interpréter des résultats thérapeutiques, surtout lorsqu'ils portent sur de petits nombres de cas.

On peut cependant conclure qu'il n'existe actuellement aucun traitement préventif qui ait fait la preuve de son efficacité. La seule arme véritable dont on dispose pendant la grossesse est la prévention obstétricale.

2. LE TRAITEMENT OBSTÉTRICAL :

L'ACCOUCHEMENT ANTICIPÉ PROVOQUÉ.

Le déclenchement avant le terme de l'accouchement, dans le but de soustraire l'enfant à l'action des anticorps maternels, est une mesure logique, proposée depuis longtemps (DIAMOND, 145 ; REVOL, 421). Cependant, à la suite des statistiques publiées en 1950 par VAUGHAN (488), ALLEN et DIAMOND (11), puis en 1952 par MOLLISON et WALKER (370), montrant l'augmentation de l'incidence de l'ictère nucléaire chez les enfants nés prématurément, la méthode fut presque universellement abandonnée, ne gardant que quelques défenseurs, en particulier parisiens et lyonnais, qui pratiquaient prudemment un déclenchement relativement peu précoce (LACOMME, 288 ; PIGEAUD, 408 ; GAUCHERAND et REVOL, 189). Pour ces derniers auteurs, il apparaissait possible d'éviter un certain nombre de morts fœtales ou d'atteintes graves sans augmenter le risque de complication nerveuse chez le nouveau-né. KELSALL et Vos (268), EVANS (165) — qui critique le terme d'accouchement « prématuré » et lui préfère celui d'accouchement « avant terme » —, MAC LEAN (334), émirent successivement la même opinion.

Mais c'est surtout lorsque l'on sut éviter l'apparition de l'ictère nucléaire grâce au contrôle de la bilirubinémie (à Lyon depuis mai 1954), que les critiques faites à l'accouchement provoqué perdirent beaucoup de leur poids. ALLEN et DIAMOND, MOLLISON et WALKER, l'appliquèrent à nouveau dans les cas graves. Actuellement, l'utilité de l'accouchement avant terme est à peu près unanimement reconnue. Cependant, de grandes discordances apparaissent selon les auteurs quant aux modalités d'application de cette thérapeutique.

Le grand principe qui, croyons-nous, ne peut prêter à discussion, et qu'il importe par conséquent de souligner avant tout, c'est que cette mesure est inséparable des possibilités de traitement immédiat de l'enfant à la naissance. Il est certain qu'en faisant naître l'enfant avant terme, on prend un risque, en particulier celui d'une hyperbilirubinémie plus intense et plus prolongée des jours suivants, parfois bien difficile à réduire. Ce risque, on n'a le droit de le courir que si, par ailleurs, on se place dans les meilleures conditions. C'est dire que l'accouchement ne peut être déclenché que là où pourront être réalisés avec les meilleures garanties d'une part, immédiatement à la naissance, le diagnostic, les indications thérapeutiques, et l'exsanguino-transfusion précoce, d'autre part, chaque jour suivant, la surveillance de la bilirubinémie et son contrôle effectif. Si ces conditions n'étaient pas remplies, l'interruption de la grossesse avant terme constituerait un geste beaucoup plus dangereux qu'utile.

Ceci posé, bien des problèmes se discutent, qui concernent le moment, le mode, et surtout les indications du déclenchement.

a) *A quel moment faut-il déclencher l'accouchement?*

Avant l'atteinte grave, mais après que l'enfant ait atteint un développement suffisant. Or ces deux notions sont souvent aussi difficiles à préciser l'une que l'autre.

Sauf dans les cas de force majeure où des signes de souffrance fœtale commandent une intervention précipitée (qui prend alors un caractère héroïque), l'accouchement ne sera déclenché que lorsque tout aura été mis en œuvre pour s'assurer que l'enfant a dépassé 2 500 g, c'est-à-dire n'est plus un prématuré, selon la définition généralement admise. L'accouchement doit être anticipé, mais non « prématuré » provoqué. Dans ce but, la règle sera de ne pas faire de déclenchement avant 8 mois : au plus tôt cinq semaines avant le terme, admettent la plupart des auteurs. Mais l'âge de la grossesse, calculé d'après les dernières règles, est à lui seul un critère insuffisant qui expose à des erreurs fréquentes, et parfois grossières. Aussi doit-il

être complété par l'examen obstétrical et par la radiographie. C'est à l'intérieur de ces limites que sont à prendre en considération les indications particulières à chaque cas.

b) *Le mode de déclenchement du travail.*

Césarienne, procédés médicamenteux, et procédés mécaniques, gardent chacun leurs adeptes. Pourtant, la majorité des accoucheurs préfèrent l'accouchement par les voies naturelles, réservant la césarienne aux seuls cas dans lesquels les conditions obstétricales sont défavorables.

Le déclenchement par moyens mécaniques (bougie de Krause), tel qu'il est pratiqué à Lyon, en particulier par PIGEAUD (409), nous semble infiniment préférable au déclenchement par procédés médicamenteux, parce que moins dangereux pour l'enfant. Si nous redoutons encore parfois d'avoir à pratiquer une exsanguino-transfusion du nouveau-né, c'est moins dans les formes graves de la MH Rh que chez ces enfants pâles, agités, criant de façon pénible, parce qu'ils naissent trop vite sous l'influence d'une drogue. Nous verrons plus loin que les accidents ou incidents de l'exsanguino-transfusion sont rares et évitables ; cependant, l'œdème cérébro-méningé (ou ce que nous interprétons comme tel) consécutif aux à-coups circulatoires constitués par les multiples saignées et injections successives, est spécialement menaçant chez les enfants qui ont souffert d'un certain degré d'anoxie néo-natale.

c) *Les indications de l'accouchement anticipé provoqué.*

L'idéal est de mettre en œuvre le déclenchement anticipé de l'accouchement toutes les fois que l'enfant prévu Rh-positif risque de mourir *in utero*, ou du moins de naître gravement malade, et seulement dans ces cas. Il est certain que bien des enfants atteints de MH Rh nés spontanément à terme sont à la naissance pratiquement dépourvus de signes cliniques : ceux-là ne peuvent tirer aucun bénéfice d'un accouchement avant terme. L'hyperbilirubinémie des jours suivants risque seulement d'être exagérée par l'interruption anticipée de la grossesse. Beaucoup d'auteurs ont donc tenté de trier les

indications, en se basant sur la prévision de gravité, et chacun des éléments de cette prévision, tels que nous les avons passés en revue, a été utilisé dans ce but.

Les antécédents familiaux constituent le critère le plus souvent pris en considération. WALKER (500) déclenche l'accouchement cinq semaines avant le terme chez toutes les femmes immunisées ayant eu un fœtus mort *in utero* antérieurement, et dont le mari est homozygote. FISHER (174) adopte la même ligne de conduite, CHOWN (100) est partisan d'interrompre la grossesse quatre à six semaines avant terme s'il y a eu un mort-né précédemment, six à huit semaines avant terme s'il y a eu plusieurs mort-nés, ceci dans les familles où le père est D/D, et il admet dans certains cas l'accouchement avant terme lorsque le père est hétérozygote.

Réserver l'accouchement anticipé provoqué aux seuls cas où le père est homozygote, c'est se mettre à l'abri de la plupart des erreurs qui concernent la prévision du groupe Rh-positif de l'enfant. Mais c'est aussi laisser mourir en fin de grossesse un certain nombre d'enfants que l'on aurait pu, sans prendre aucun risque, faire bénéficier d'un accouchement deux ou trois semaines avant le terme.

En effet, la mortalité *in utero* chez le fœtus Rh-positif est la même, que le père soit homo- ou hétérozygote ; selon MURRAY (382), elle est même augmentée si le père est cDE/cde.

Quant à la limitation des indications aux seules femmes ayant eu précédemment un mort-né par MH Rh, elle paraît justifiée par le fait que c'est effectivement dans ces cas que la probabilité pour une nouvelle mort fœtale est la plus élevée, approchant 80 %. Pourtant les morts fœtales et les formes graves à la naissance ne sont pas rares chez les premiers atteints, et il se trouve que ce sont elles qui sont le plus accessibles au bénéfice de l'accouchement anticipé. WALKER lui-même, partisan du mode de sélection précédent, a insisté (113) sur la relation qui existe entre la date à laquelle survient la mort *in utero* et les antécédents familiaux : lorsque la mort fœtale frappe le premier enfant atteint dans une famille, elle est généralement tardive, se situant dans 80 % des cas au cours des cinq dernières semaines de la grossesse. Au contraire, si

cet accident se produit chez des femmes aux antécédents de mort *in utero*, il sera beaucoup plus précoce, et c'est seulement dans 30 à 40 % des cas qu'un accouchement cinq semaines avant terme pourra l'éviter.

En fait, c'est la première mort *in utero* survenant dans une famille qu'il est le plus facile de prévenir. L'absence d'antécédents ne doit pas, croyons-nous, faire rejeter l'accouchement anticipé provoqué ; au contraire, c'est probablement là qu'il est en pratique le plus utile. Nous avons constaté avec satisfaction que ce point de vue était partagé, dans un article récent, par WALKER (496).

Cependant, il n'est pas question de négliger les enseignements que peut apporter l'étude des antécédents. Nous avons vu que, dans une famille donnée, la maladie reproduit généralement, d'un enfant au suivant, la même forme clinique : forme bénigne, forme hyperbilirubinémique, ou forme à symptomatologie plus ou moins évidente à la naissance, dont la mort *in utero* n'est que l'expression majeure. Si la présence de cette dernière forme dans les antécédents conduit à un déclenchement du travail relativement précoce, en revanche, l'existence de formes bénignes, ou surtout de formes purement hyperbilirubinémiques chez les enfants antérieurs doit inviter à retarder (voire à abandonner ?) cette mesure. A titre d'exemple, nous citerons une famille dans laquelle nous avons observé 3 enfants atteints de cette forme fréquente de MH Rh, dans laquelle l'hyperbilirubinémie résume toute la symptomatologie. Tous les trois furent accouchés par déclenchement anticipé. Chacun des deux premiers pesait à peine 3 000 g à la naissance : après l'exsanguino-transfusion précoce, chacun dut recevoir deux exsanguino-transfusions de drainage pour que la bilirubinémie puisse être (péniblement) maintenue au-dessous de 20 mg ; le troisième, dont l'accouchement fut déclenché un peu plus tard, pesait largement plus de 3 000 g ; il était toujours aussi indemne apparemment à la naissance, et, après l'échange initial, l'évolution de la bilirubinémie fut nettement plus satisfaisante : un seul drainage fut nécessaire. Il est à noter que l'enfant ayant précédé immédiatement les

trois observés était né spontanément à terme et était mort au troisième jour d'ictère nucléaire, en l'absence de tout dépistage et de tout traitement.

Même s'il n'existe aucune MH Rh antérieure, même si par exemple l'immunisation maternelle est apparue au cours de la grossesse, l'histoire des enfants précédents est susceptible d'apporter des indications, au moins théoriques. Nous croyons au caractère familial de l'ictère physiologique, c'est-à-dire de la tendance à l'hyperbilirubinémie néo-natale, plus marquée dans certaines familles. L'existence d'ictère physiologique chez les enfants antérieurs indemnes peut faire prévoir une forme hyperbilirubinémique de la MH Rh, mais là rien n'empêche de prévoir aussi une forme grave dès (ou avant) la naissance.

Le *titre des anticorps maternels* a parfois été seul considéré pour guider le déclenchement anticipé de l'accouchement. KELSALL et VOS (270) interrompent la grossesse à 35 ou 36 semaines si le titre, déterminé par Coombs indirect, est égal ou supérieur à 1/512, à 37 ou 38 semaines s'il est de 1/128 ou 1/256, et ils s'abstiennent s'il est égal ou inférieur à 1/64.

Mais nous avons vu que la gravité de la MH Rh n'est pas toujours proportionnelle à l'intensité de l'immunisation maternelle. Peut-être le « partial absorption titer » des auteurs australiens est-il plus fidèle ?

C'est le plus souvent en tenant compte à la fois des antécédents et de la sérologie maternelle que beaucoup d'auteurs jugent de l'opportunité de l'intervention et de la date à laquelle elle doit être pratiquée (ALLEN et DIAMOND, 10 ; WHEELER et AMBUEL, 519 ; LACOMME), mais, même alors, il peut exister chez les premiers atteints de désagréables surprises.

Quant aux *autres éléments de pronostic*, nous connaissons leurs limites ou leurs difficultés de réalisation. En pratique, trop d'imprécision entoure encore actuellement la prévision de la gravité pour que la sélection des cas où l'on doit interrompre la grossesse puisse être toujours judicieuse. C'est pourquoi une attitude systématique est, croyons-nous, justifiée.

L'accouchement anticipé provoqué systématique, lorsque l'enfant est prévu Rh-positif, et dans les conditions d'innocuité précédemment définies donnant l'assurance d'un développement suffisant du fœtus, celle d'un traitement aussi précoce et aussi efficace que possible, et celle de l'absence de tout risque obstétrical, est l'attitude adoptée à Lyon, en particulier par PIGEAUD, dont la ligne de conduite (409) consiste à interrompre la grossesse systématiquement chez les femmes anti-Rh, trois semaines à un mois avant le terme lorsqu'il existe une prévision de gravité, quinze jours avant le terme dans le cas contraire (ou si un doute subsiste quant au groupe Rh-positif de l'enfant).

Cette méthode réunit plusieurs avantages :

- Elle évite le plus grand nombre possible de morts fœtales ;
- Elle met dans tous les cas l'enfant dans les meilleures conditions de traitement, si celui-ci est nécessaire, et de surveillance de toutes façons, la femme accouchant à date prévue dans un centre disposant de l'organisation obstétricale, transfusionnelle, et de laboratoire, adéquate ;
- Enfin l'expérience montre qu'elle permet d'obtenir des enfants moins atteints à la naissance, et de réduire ainsi la mortalité néo-natale. Le tableau 12 compare les résultats globaux chez les enfants nés vivants, d'une part par accouchement spontané, d'autre part par accouchement anticipé provoqué.

Certes, un tel rapprochement est critiquable : un petit nombre des enfants nés spontanément n'ont pas été vus immédiatement à la naissance, et n'ont pu par conséquent être traités avec la même précocité ; en revanche, dans le groupe des enfants nés par accouchement anticipé provoqué, il y a un plus grand nombre de cas avec antécédents graves et sérologie maternelle inquiétante. Enfin, il y a lieu de remarquer, en ce qui concerne l'ictère nucléaire, que cette complication a, comme nous le verrons, disparu depuis mai 1954 chez tous les enfants qui ont été vus avant son apparition, ce qui est toujours le cas lorsque l'accouchement anticipé provoqué a été

mis en œuvre. S'il y a beaucoup de ces bénins parmi nos observations d'enfants nés spontanément (souvent premiers atteints de mère faiblement anti-Rh), c'est aussi parmi elles que se situent le plus souvent les tableaux les plus graves rencontrés à la naissance : la mortalité indépendante de l'ictère nucléaire (indépendante de tout retard de traitement) y dépasse celle observée chez les enfants nés par accouchement anticipé provoqué.

Mode d'accouchement	Nombre de cas	Décès, sauf par ictère nucléaire	Ictères nucléaires	Guérisons complètes
Spontané	298	25 (8,4 %)	22 (7,3 %)	251 (84,3 %)
Anticipé provoqué	181	8 (4,4 %)	3 (1,7 %)	170 (93,9 %)

TABLEAU 12 : Influence du mode d'accouchement sur la mortalité et la fréquence de l'ictère nucléaire. (sur 479 cas de MH Rh, nés vivants).

Pourtant, cette mesure thérapeutique prête à un certain nombre de critiques, les unes pouvant être opposées à tout accouchement anticipé provoqué, les autres à sa mise en œuvre systématique.

Tout déclenchement de l'accouchement avant terme expose à faire naître des enfants de poids insuffisant. En réalité, avec les précautions exigées, nous n'avons pratiquement jamais eu de désagréables surprises quant au poids des enfants nés par accouchement anticipé provoqué : leur poids était en effet égal ou supérieur à 3 000 g dans 47,5 % des cas, et compris entre 2 500 et 3 000 g dans 41 % des cas ; 11,5 % seulement d'entre eux pesaient moins de 2 500 g (mais jamais moins de 2 000 g), et étaient donc des « prématurés » ; — mais souvent alors l'accouchement avait été déclenché de façon particulièrement précoce, à cause d'une indication obstétricale (néphropathie gravidique), ou d'antécédents très graves, ou de la constatation de signes de souffrance fœtale.

Mais, même si l'immaturation des enfants nés par accouchement anticipé provoqué n'apparaît pas de façon évidente par leur poids de naissance, ce mode d'accouchement n'impose-t-il pas un traitement plus intensif, pour lutter contre une hyperbilirubinémie plus marquée des premiers jours ? Pour WALKER (496), l'interruption de la grossesse avant terme conduit à pratiquer un plus grand nombre d'exsanguino-transfusions. Notre statistique semble le confirmer : la proportion des nouveau-nés traités par exsanguino-transfusion est de 91,1 % dans le groupe des accouchements provoqués, et de 65,7 % seulement dans celui des accouchements spontanés. De plus, le renouvellement de l'exsanguino-transfusion a été un peu plus fréquent dans le premier groupe, puisque le nombre moyen d'exsanguino-transfusions par enfant traité est de 1,26 lorsque l'accouchement a été provoqué, et de 1,17 lorsqu'il a été spontané.

Cependant, là encore, il convient de remarquer qu'*a priori* les enfants nés par accouchement anticipé provoqué devaient être plus gravement atteints que les enfants nés spontanément, si l'on en juge par les antécédents ou la sérologie maternelle. D'autre part, dans notre expérience, les premiers supportent aussi bien que les seconds l'exsanguino-transfusion, bien que WALKER (496) estime cette intervention plus dangereuse chez les enfants nés avant terme.

La pratique systématique de l'accouchement anticipé provoqué conduit indiscutablement à déclencher inutilement l'accouchement de nombreux enfants Rh-positif peu atteints. Il en est obligatoirement ainsi étant donné l'imprécision du pronostic, en particulier chez les premiers atteints. Lorsque des enfants atteints antérieurs n'ont présenté qu'une forme purement hyperbilirubinémique, nous avons dit qu'une atténuation du caractère systématique de l'interruption de la grossesse nous paraissait justifiée.

Inévitablement aussi, on s'expose à déclencher l'accouchement de quelques fœtus Rh-négatif, la prévision du groupe Rh de l'enfant pouvant elle-même, dans certains cas (hétérozy-

gotisme paternel, immunisation maternelle en plateau) être bien difficile.

C'est ainsi que nous relevons 11 cas où le travail a été déclenché avant terme alors que le fœtus était Rh-négatif ; l'un de ces nouveau-nés a été, aux dires de sa famille, difficile à élever au cours des premiers mois du fait de sa relative prématurité ; dans un autre de ces cas, l'enfant, qui était en présentation du siège, est mort au cours d'un accouchement laborieux, terminé par une césarienne (mais il est difficile de savoir si cet accident aurait été évité par un accouchement spontané.)

Aucun des inconvénients précédents ne nous semble pourtant pouvoir compenser les avantages de l'accouchement anticipé provoqué largement pratiqué. Le sauvetage de quelques formes graves, que rien ne laissait prévoir, suffit pour s'en convaincre.

Cette attitude n'est pourtant qu'un pis-aller, dans l'attente de moyens plus sûrs, plus commodes, ou plus précoces, de prévision de la gravité, que ceux qui sont actuellement utilisables.

3. LE PROBLÈME DES ACCIDENTS MATERNELS ET DES MESURES D'EXCEPTION.

Même systématique, l'accouchement anticipé provoqué n'apporte au problème de la mort *in utero* qu'une solution partielle : 10 % environ des grossesses d'enfants Rh-positif survenant chez des femmes immunisées se terminent par des morts fœtales trop précoces pour être évitables.

C'est pourquoi, faute d'un traitement préventif efficace, on peut, à propos de certaines femmes dont plusieurs enfants sont morts *in utero* très prématurément, soulever la question de l'avortement thérapeutique, qui trouverait alors sa justification dans la crainte d'accidents éventuels susceptibles de se manifester chez la femme immunisée, enceinte d'un fœtus mort ou très gravement atteint.

Le risque le plus grave auquel sont exposées ces femmes est celui de manifestations hémorragiques, par *fibrinolyse* (ou fibrinogénolyse), survenant au moment de l'accouchement d'un fœtus mort, parfois retenu *in utero* depuis plusieurs semaines. WEINER (515) en a rapporté les premières observations. Notre statistique en comporte deux cas : le premier se situe en 1950 (avant l'utilisation thérapeutique du fibrinogène) ; c'est celui d'une femme morte d'hémorragie incoercible cinq heures après l'accouchement d'un fœtus momifié, deux mois avant terme. Il a été publié par PIGEAUD et REVOL (412) et GABRIEL (183). Chez la deuxième malade, le syndrome hémorragique, survenu après l'expulsion d'un fœtus en anasarque, céda aux perfusions de plasma et de fibrinogène. Cette observation (MAGNIN, NOTTER et JOUVENCEAUX, 335) suggérerait un mécanisme possible — l'intrusion de sang fœtal dans la circulation maternelle —, à l'origine de certaines fibrinolyse dont la pathogénie reste mal éclaircie. En même temps, elle montrait un exemple de l'association souvent rencontrée de la fibrinolyse et des accidents aigus de la toxémie gravidique.

La *toxémie gravidique* a été considérée comme une complication maternelle relativement fréquente au cours de l'iso-immunisation : JAVERT (246) la relevait dans 30 % des cas d'anasarque fœto-placentaire ; WILLIAMSON (536), BESSIS (43), rapportaient des observations associant anasarque fœtal et éclampsie du post-partum ; plus récemment, LACOMME (292), MAYER (345), ont insisté sur la relation possible entre iso-immunisation sévère et dysgravidie.

O'DRISCOLL (394) a décrit un syndrome assez particulier, avec œdèmes massifs des membres inférieurs, et grosses lésions cutanées bulleuses au niveau de l'abdomen, survenant en fin de grossesse chez des femmes immunisées ne présentant ni albuminurie, ni hypertension, et disparaissant dans les heures qui suivent l'accouchement ; l'enfant était toujours, dans ces cas, mort-né ou très gravement atteint.

Enfin, les morts fœtales successives constituent pour ces femmes un traumatisme psychologique indiscutable.

De cette brève revue des accidents maternels de l'iso-immunisation, on peut conserver la notion que seul le syndrome hémorragique par fibrinolyse met en jeu la vie de la mère, les autres accidents étant soit bénins, soit réversibles. Encore la fibrinolyse, d'ailleurs très rare, est-elle actuellement moins redoutable, grâce à l'efficacité des injections de fibrinogène, et, tout récemment, des inhibiteurs des protéinases.

Il est ainsi bien difficile de justifier l'avortement thérapeutique ; en dehors de toute considération morale, on aurait toujours certains scrupules à en poser l'indication, car même lorsque le père est homozygote, et les antécédents très graves, l'enfant garde toujours quelques chances de naître vivant et de guérir. *A fortiori*, il n'est pas question de discuter une stérilisation éventuelle.

Enfin, certaines femmes ont eu recours à l'insémination artificielle pour obtenir un enfant Rh-négatif : POTTER (416) en a rapporté un cas.

Le seul conseil que l'on puisse donner aux couples dont plusieurs enfants sont morts *in utero* est celui d'espacer les grossesses, avec l'espoir, incertain il est vrai, de voir s'atténuer la gravité de l'immunisation.

CHAPITRE III

PROBLÈMES POSÉS A LA NAISSANCE D'UN ENFANT VIVANT DE MÈRE ANTI-Rh CONNUE

Le problème essentiel qui se pose en pratique à la naissance d'un enfant Rh-positif, la mère étant connue comme anti-Rh, est celui de l'exsanguino-transfusion précoce et de ses indications. Pourtant on doit, avant de l'aborder, préciser un certain nombre de notions indispensables à cette discussion thérapeutique.

Il convient tout d'abord d'affirmer le conflit sérologique fœto-maternel, puis de faire le bilan des conséquences de ce conflit chez l'enfant, car la corrélation entre la sérologie et la clinique n'est pas absolue, ce qui soulève des problèmes pathogéniques, et nous entraînera à étudier successivement le terrain particulier que représente le nouveau-né normal, avec ses variations physiologiques d'un enfant à l'autre, et d'un jour à l'autre chez le même enfant, puis le développement de la MH Rh sur ce terrain.

I. — MISE EN ÉVIDENCE DU CONFLIT SÉROLOGIQUE FŒTO-MATERNEL

Cette première étape est sérologique. Elle comporte :

- le groupage Rh ;
- le test de Coombs direct.

En pratique, dès la ligature du cordon, on recueille dans ce but 5 cc de sang cordonal, sans anticoagulant (ce qui permettra aussi de doser la bilirubine), en même temps que 2 cc sur une goutte d'héparine pour l'examen hématologique.

1. LE GROUPAGE Rh.

Il peut présenter, chez le nouveau-né atteint de MH Rh, certaines difficultés lorsqu'il est effectué sur lame : d'une part en effet les globules rouges tendent à une auto-agglutination spontanée, d'autre part le « blocage » des antigènes Rh par les anticorps de revêtement tend à donner de fausses réactions négatives. De telles erreurs sont évitées par l'utilisation d'un sérum-test puissant, ou mieux de deux sérums-test de puissance différente (et par la pratique conjuguée systématique du test de Coombs direct).

On effectue en même temps le groupage ABO (après lavage des hématies en eau saline).

2. LE TEST DE COOMBS DIRECT.

Il représente le « pivot » du diagnostic.

Peut-il donner lieu à des erreurs ?

— Il peut être faussement positif, du fait de la présence, sur les globules rouges de l'enfant, d'anticorps incomplets d'origine maternelle ; des erreurs de diagnostic de cette origine ont été rapportées par GELDERS (190), CEPPELLINI (90), HOLLANDER (224) ; nous en avons observé trois cas. On trouve alors la même réaction positive en pratiquant sur les hématies de la mère un test de Coombs direct.

— Par contre, il n'existe pas de fausses réactions négatives, si, bien entendu, les conditions techniques sont correctes. On peut voir seulement :

- un test de Coombs négativé par l'exsanguino-transfusion (fait avec du sang Rh-négatif) ;

● un test de Coombs négatif, malgré la présence chez la mère d'anticorps anti-Rh, surtout si l'enfant est né avant terme. Celui-ci doit alors être considéré comme indemne (bien qu'il ne soit pas à l'abri d'un ictère néo-natal tardif dû à la prématurité).

Notons tout de suite que ce test n'a pas de valeur quantitative, l'intensité de la réaction ne reflétant pas nécessairement la gravité de la MH.

Chez un nouveau-né Rh-positif de mère anti-Rh, la positivité du test de Coombs direct est la condition nécessaire et suffisante qui permet d'affirmer le diagnostic de MH Rh.

Mais celle-ci peut revêtir tous les degrés, allant de la forme purement sérologique (sans traduction clinique) à l'anasarque fœto-placentaire. L'existence du conflit sérologique fœto-maternel étant démontrée, il s'agit donc d'en préciser les conséquences pour l'enfant, immédiates et futures.

II. — BILAN DES CONSÉQUENCES DU CONFLIT SÉROLOGIQUE FŒTO-MATERNEL

La maladie hémolytique doit ses caractères cliniques et évolutifs au fait qu'elle se déroule sur le terrain très particulier représenté par la période néo-natale. Si on recréait chez un enfant plus âgé ou un adulte les mêmes conditions sérologiques, les manifestations en seraient différentes.

De plus, il est impossible d'interpréter les données du laboratoire, en particulier en vue des indications de l'exsanguino-transfusion, chez le nouveau-né malade, si l'on n'a pas présent à l'esprit les valeurs physiologiques à cet âge.

1. LE TERRAIN NÉO-NATAL.

Si l'on n'envisage que les seules particularités susceptibles d'influer directement sur les conséquences du conflit sérologique fœto-maternel, deux points essentiels caractérisent

normalement la période néo-natale : les modifications hémato-logiques, essentiellement érythrocytaires, au cours des premières semaines de la vie, et l'hyperbilirubinémie physiologique du nouveau-né.

A) *Les données érythrocytaires.*

Une grande confusion existe concernant les chiffres de globules rouges et d'hémoglobine trouvés normalement dans la période néo-natale. Les documents apportés par la littérature sont en effet abondants, mais très souvent discordants. Ceci tient à la fois aux variations que peut entraîner l'utilisation de techniques différentes (en particulier pour le dosage de l'hémoglobine), et surtout aux conditions dans lesquelles sont effectuées ces mesures : les résultats sont en effet nettement différents suivant que le sang examiné est cordonal, veineux périphérique (c'est-à-dire prélevé dans une veine quelconque, le sinus longitudinal par exemple), ou capillaire (obtenu par scarification cutanée), et suivant le délai séparant cet examen de la naissance.

En ce qui concerne le problème technique, il est certain que la numération globulaire est un examen imprécis, même entre les mains d'un opérateur exercé, du moins tel qu'il est effectué en pratique courante. Même la numération électronique ne supprime pas les erreurs de dilution. L'imprécision est telle que, selon BIGGS (48) deux numérations effectuées à l'aide d'une technique de routine doivent avoir un écart d'au moins un million au mm^3 pour qu'il soit permis de conclure qu'il existe une différence réelle entre les deux échantillons examinés.

Par contre, le dosage de l'hémoglobine est un examen beaucoup plus satisfaisant. Nous utilisons la méthode à la cyanméthémoglobine, avec lecture à l'électrophotomètre : cette méthode est considérée comme la meilleure aux U.S.A., et tend à se généraliser en France.

Les résultats dans la période néo-natale doivent être envisagés successivement dans le sang cordonal, dans le sang veineux périphérique à la naissance, dans le sang capillaire, et en fonction de l'âge dans les jours et les semaines qui suivent

la naissance. Et nous devons interpréter les différences ainsi mises en évidence dans ces diverses conditions.

a) *Dans le sang cordonal.*

Le tableau suivant donne les chiffres moyens d'hémoglobine et d'hématies trouvés dans le sang cordonal des enfants normaux par différents auteurs (tableau 13).

Auteurs	Hémoglobine (g pour 100 cm ³ de sang)	Hématies (par mm ³ de sang)
CAZAL	18,2	5 500 000
MURGRAGE et al.	17,1	4 900 000
GUEST	17,9	4 800 000
DE MARSH et al.	15,7	4 550 000
FINDLAY et al.	17,8	4 200 000
LAVERGNE	17	4 700 000
WAUGH et al.	15,36	—
VAHLQUIST	16,56	4 450 000
MOLLISON et al.	16,6	—

TABLEAU 13 : Hémoglobine et nombre de globules rouges dans le sang cordonal : chiffres normaux moyens.

Personnellement, nous avons trouvé un taux moyen normal d'hémoglobine dans le sang cordonal de 17 g, très voisin de la moyenne des chiffres du tableau ci-dessus (16,9 g).

La distribution des valeurs trouvées chez les enfants normaux est remarquablement large, allant de 13,50 g à 20 g. Le taux de l'hémoglobine pouvant seul être déterminé avec assez de précision pour être utilisé valablement dans la MH Rh, nous n'avons pas recherché le nombre des hématies.

b) *Dans le sang veineux périphérique à la naissance.*

Le sang obtenu du sinus longitudinal à la naissance donne des chiffres nettement plus élevés que ceux fournis par le sang cordonal. MOLLISON (362) trouve un chiffre moyen de 18,50 g d'hémoglobine. Les tables Geigy donnent comme moyennes de plusieurs auteurs : 21,50 g d'hémoglobine, et 5 700 000 hématies. De plus, ces valeurs varient largement selon le temps de latence qui sépare l'expulsion du moment où est pratiquée la ligature du cordon. L'augmentation des chiffres érythrocytaires dans les quelques heures qui suivent la naissance est bien expliquée d'une part par l'apport de sang placentaire qui s'effectue, sous l'influence des contractions utérines, entre l'expulsion et la ligature du cordon ; et d'autre part par l'hémoccentration que produit la déshydratation rapide du nouveau-né (DE MARSH, 138). L'importance de la quantité de sang placentaire dont bénéficie l'enfant dans les minutes qui suivent sa naissance peut être importante, de l'ordre de 100 cc, mais elle est essentiellement variable, le moment de la ligature du cordon étant lui-même variable. Dans ces conditions, l'interprétation des données obtenues d'un échantillon de sang prélevé dans les quelques heures qui suivent la naissance est très difficile : par exemple, un taux d'hémoglobine trouvé à 15 g sur un tel échantillon peut correspondre à un enfant normal n'ayant reçu qu'une petite quantité de sang placentaire, mais aussi à un enfant anémique à la naissance, ayant bénéficié d'un important apport placentaire, ou ayant déjà eu le temps de perdre une certaine quantité de plasma par déshydratation.

C'est pourquoi, en ce qui concerne la MH Rh, seules les données obtenues du sang cordonal peuvent être prises en considération pour juger de façon précise de la sévérité de l'atteinte de l'enfant et de l'indication thérapeutique.

c) *Dans le sang capillaire.*

Les mêmes facteurs qui perturbent les résultats dans le sang veineux après la naissance affectent ceux qui peuvent être fournis par le sang capillaire obtenu par scarification cutanée.

De plus, s'y ajoutent d'autres facteurs qui tiennent à l'état circulatoire au lieu du prélèvement ; en particulier, les taux trouvés sont augmentés par la cyanose fréquente des extrémités. Il est constant que les chiffres d'hémoglobine et d'hématies fournis par le sang capillaire soient plus élevés que ceux obtenus au même moment du sang veineux périphérique. D'après MOLLISON (362), le taux d'hémoglobine est plus élevé de 2 g dans le premier cas que dans le second pendant les premières heures de la vie, la différence s'atténuant ensuite pour n'être que de 0,50 g les jours suivants.

d) *Evolution en fonction de l'âge : l' « anémie physiologique post-natale ».*

Physiologiquement, chez tout enfant normal, il existe une baisse progressive du taux de l'hémoglobine et du nombre des hématies, qui commence dès le premier jour et se poursuit jusqu'au troisième mois.

Les résultats des numérations de globules rouges obtenus sur sang veineux par NEIMANN (387), et sur sang capillaire par HORAN (227), et par LENHSENING (308) sont illustrés par les courbes parallèles de la figure 14.

L'évolution de l'hémoglobine est parallèle à celle du nombre des hématies (fig. 15).

Pour MOLLISON, un enfant normal peut avoir un taux d'hémoglobine aussi bas que 9,50 g sur sang veineux à 2 ou 3 mois. De la même façon, sur sang capillaire, plus facile à obtenir, on ne peut parler d'anémie à cet âge qu'au-dessous de 10 g d'hémoglobine. Ces notions doivent être présentes à l'esprit lorsque l'on a à juger de l'indication d'une transfusion dans les suites d'une maladie hémolytique néo-natale.

Comment interpréter cette « anémie physiologique post-natale » ? Le premier mécanisme invoqué a été l'exagération de l'hémolyse immédiatement après la naissance, en particulier la disparition rapide des globules rouges immatures nombreux chez le nouveau-né. Mais des arguments décisifs manquent en faveur d'une hémolyse intense de la période néo-natale. Certes, GOTLIEB (197 bis) a récemment trouvé dans le sang

cordonal un facteur capable de transformer la lécithine du plasma en lysocithine puissamment hémolytique, mais les mesures directes soit des différentes résistances globulaires à la naissance, soit mieux encore du temps de survie des hématies du nouveau-né (MOLLISON, 361 ; VEST, 491, etc...) n'ont montré que des résultats discordants ou peu modifiés par rapport à ceux obtenus avec des hématies d'adulte.

Le travail de MOLLISON apparaît spécialement valable, puisque l'auteur a injecté parallèlement chez les mêmes enfants à la fois du sang placentaire (de nouveau-né) et du sang d'adulte et qu'il a pu suivre comparativement la survie des deux populations d'hématies. Il conclut d'une part que la survie des hématies d'adulte est normale chez le nouveau-né, et d'autre part que la survie des hématies de nouveau-né n'est que légèrement diminuée par rapport à celle des hématies d'adulte.

Un autre mécanisme apparaît plus important que le précédent : c'est la dépression de l'érythropoïèse entraînée par l'augmentation de la tension de l'oxygène qui marque le passage de la vie intra-utérine à la vie aérienne. Le fœtus vivait dans un état d'anoxie relative qui stimulait une haute production d'hématies et d'hémoglobine. Au moment de la naissance, l'oxygénation de l'hémoglobine passe brusquement de 65 % (BARCROFT, 35) à 95 %, et la stimulation précédente disparaît. La prise de poids rapide de l'enfant et l'accroissement quotidien de la masse sanguine accentuent le déficit de l'érythropoïèse, jusqu'au moment (jusqu'au troisième mois) où l'anémie physiologique ainsi créée constitue un nouveau stimulus. La diminution de l'activité médullaire dès après la naissance est objectivée par la disparition rapide, dans les deux premiers jours, des réticulocytes et des érythroblastes (dont les nombres normaux atteignent respectivement 6 % et 10 % à la naissance).

Notons que la carence en fer, chez le nouveau-né à terme, n'entre pour rien dans l'anémie physiologique des trois premiers mois.

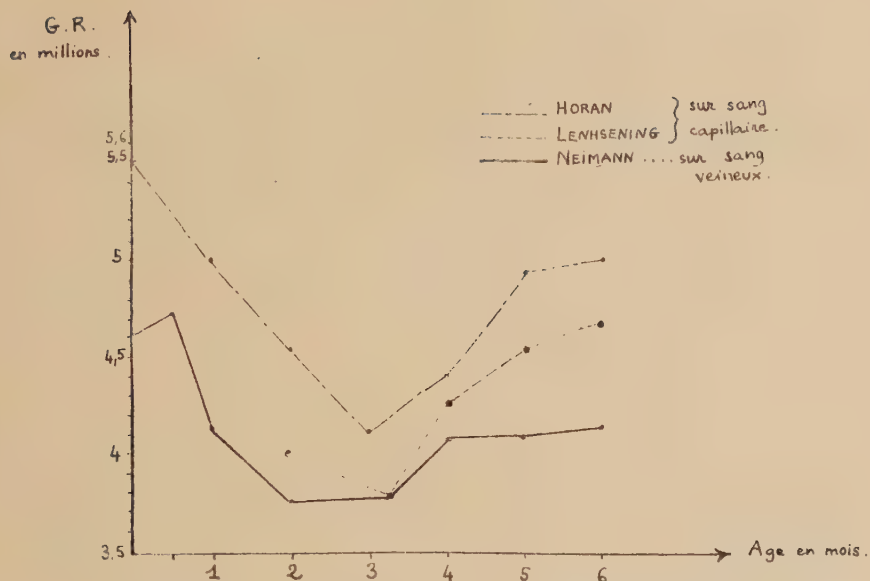


Fig. 14 : Variations du nombre des globules rouges au cours des six premiers mois.

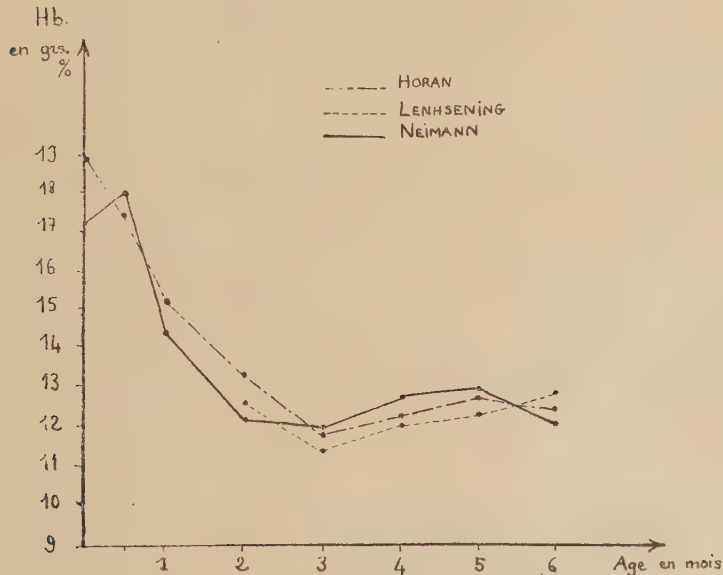


Fig. 15 : Variations du taux de l'hémoglobine au cours des six premiers mois.

B) *L'hyperbilirubinémie physiologique.*

Dès 1913, HIRSCH (222) et YLLPO (539) montrèrent que le taux de bilirubine est plus élevé dans le sang du cordon que dans celui de la mère, et qu'il s'accroît toujours dans les tout premiers jours de la vie. BONAR (56), WEINER (516), DAVIDSON (128), SCHICK (439) confirmèrent la réalité de cette hyperbilirubinémie physiologique néo-natale et en précisèrent les caractères.

a) *Ses caractères.*

Le taux cordonal moyen de l'enfant normal est de 1,6 mg pour 100 cc de sérum pour DAVIDSON (128) et de 2,2 mg pour HSIA (235). Il existe de larges variations d'un enfant à l'autre : nous pouvons dire que nous trouvons dans la très grande majorité des enfants normaux un taux cordonal compris entre 1 et 3 mg, et ces chiffres sont en accord avec ceux de tous les auteurs. HSIA (235) signale que les prématurés semblent avoir un taux cordonal plus faible que les enfants à terme.

Constamment, le taux s'élève après la naissance pour atteindre un sommet à deux jours environ. Ce sommet se situe le plus souvent entre 5 et 7 mg. Mais là encore, il existe de grandes variations d'un enfant à l'autre : en particulier, l'ascension peut se poursuivre le troisième ou même le quatrième jour, et le sommet peut être à 10, 12 mg ou même plus. Si cette ascension prolongée peut se voir chez l'enfant normal à terme, nous verrons qu'elle est cependant particulière au nouveau-né prématuré. Comme l'ascension, la baisse est progressive, étalée sur plusieurs jours. Toute cette réaction est marquée par la seule présence de bilirubine donnant une diazo-réaction indirecte.

Bien que le rapport entre taux de bilirubine et ictère soit évident, il n'existe pas un taux précis au-dessus duquel l'ictère apparaît, et au-dessous duquel il est absent : c'est, selon les enfants, entre 4 et 8 mg que la coloration jaune des téguments commence à être décelable. Chez l'adulte, au contraire (dont

la bilirubinémie normale est de 0,5 mg), l'ictère apparaît pour des taux beaucoup plus bas, aux alentours de 2 mg.

L'hyperbilirubinémie néo-natale n'est donc qu'inconstamment reflétée par la survenue de l'ictère « physiologique » du nouveau-né.

b) *Sa pathogénie.*

L'hypothèse d'une hémolyse intense survenant dans les premières heures de la vie a été la première explication. Mais nous avons vu qu'en fait cette hémolyse ne paraît être que très modérée. Tous les efforts visant à mettre en évidence une relation quantitative entre la destruction globulaire et l'hyperbilirubinémie ont montré l'indépendance des deux phénomènes dans les conditions physiologiques. SALMON (436), FASHENA (169), FINDLAY (171), DE MARSH (138), WAUGH (511), VEST (491) n'ont ainsi trouvé aucun rapport significatif entre les variations des données érythrocytaires et le degré de l'hyperbilirubinémie. L'augmentation du volume globulaire entraîné par un clampage tardif du cordon n'a aucune influence sur l'intensité de l'ictère : TAYLOR (473) a étudié l'évolution de la bilirubinémie chez 158 prématurés divisés en deux groupes : dans le premier groupe, le cordon avait été lié immédiatement, dans le second, au bout de trois minutes. L'hématocrite moyen fut de 53,8 dans le premier groupe et de 45,9 dans le second, mais il n'y eut aucune différence dans les deux groupes concernant l'évolution de la bilirubinémie.

A l'inverse, l'ascension post-natale de la bilirubinémie est trouvée dépendre du taux initial présent dans le sang cordonal. YLLPO (539), DAVIDSON (128), WEECH (512) ont montré que l'hyperbilirubinémie est d'autant plus intense et plus prolongée que le taux cordonal était plus élevé, du moins chez l'enfant à terme. Ainsi, l'hyperbilirubinémie semble liée, non à une adaptation rapide à la vie aérienne, mais à des facteurs préexistant à la naissance. L'importance des mécanismes d'élimination de la bilirubine dans la constitution du taux plasmatique fut mise en lumière par les constatations de YLLPO (539), de FASHENA (169), de ROSS (430) qui tous trou-

vèrent un rapport inverse entre la quantité de pigment biliaire présente dans le méconium, et l'élévation de la bilirubinémie. L'ictère néo-natal physiologique, qu'il n'est pas possible d'attribuer seulement à une production exagérée de bilirubine, apparut dès lors comme le reflet d'une imperfection de l'élimination hépatique à la naissance. L'exploration de cette fonction du foie devait bientôt confirmer la réalité de cette « immaturité fonctionnelle » hépatique néo-natale.

Utilisant la méthode de mesure de la clearance hépatique de la bilirubine mise au point par WEECH, VANN et GRILLO (513), BILLING, COLE et LATHE (49) ont calculé que la quantité de bilirubine produite en vingt-quatre heures par un nouveau-né normal pourrait, rapportée à l'adulte, être excrétée en quinze minutes par le foie d'un sujet adulte. La capacité d'excrétion du nouveau-né pourrait ne représenter que 1 ou 2 % de celle de l'enfant plus âgé ou de l'adulte. Elle serait sujette à d'importantes variations d'un nouveau-né à l'autre ; elle serait particulièrement faible chez le prématuré, chez qui le déficit serait surtout plus durable.

Les travaux récents sur le mécanisme d'élimination de la bilirubine ont permis de préciser la nature de cette déficience passagère de la période néo-natale.

c) *L'élimination de la bilirubine.*

La bilirubine dérive, dans tout le système réticulo-endothélial, de l'hémoglobine fournie par la destruction globulaire. L'hémoglobine perd successivement son fer et sa globine, et c'est seulement son squelette tétrapyrrolique qui conduit à la bilirubine. Celle-ci est alors transportée par le plasma jusqu'au foie, qui assure son élimination dans les voies biliaires.

Or, la bilirubine sanguine est différente de la bilirubine biliaire : la première donne une diazo-réaction indirecte, c'est-à-dire une coloration rouge avec l'acide sulfanilique diazoté seulement après solubilisation par l'alcool ou d'autres substances ; la seconde est directement diazotable. La bilirubine sanguine (indirecte) est insoluble dans l'eau aux pH inférieurs à 7-8 ; elle est non dialysable, non filtrable par le glomérule

rénal ; elle est cependant lipophile. La bilirubine biliaire (directe) est soluble dans l'eau dans une vaste échelle de pH ; de la bile, elle passe facilement à travers les membranes de collodion, et est filtrable par le glomérule rénal. Les deux formes de bilirubine sont relativement instables, la première à la lumière, la seconde à l'air, car elle s'oxyde rapidement en biliverdine. On a cru longtemps que la bilirubine plasmatique était liée à une protéine, contrairement à la bilirubine « directe ». En réalité, il arrive, dans des conditions pathologiques qui constituent le syndrome de rétention biliaire, que le pigment direct soit régurgité dans la circulation : comme le pigment indirect, il est alors adsorbé dans le sang sur l'albumine du plasma, il perd alors son pouvoir de dialyse (bien que restant filtrable par le rein), mais son comportement dans la diazo-réaction n'en est pas modifié. En 1953, COLE et LATHE (49), par chromatographie sur colonne ont isolé les deux formes de bilirubine libres de toute liaison protéique. L'année suivante, COLE, LATHE et BILLING (108) constataient que leurs spectres d'absorption étaient notablement différents : celui de la bilirubine directe était en réalité double, la bilirubine biliaire apparaissant ainsi constituée des deux pigments I et II. OVERBEECK et coll. (398) montrèrent que, dans la diazo-réaction, la molécule de bilirubine (tétrapyrrolique) se scinde en deux pour donner deux molécules d'azo-pigment (dipyrrolique). Selon que l'on part de la bilirubine indirecte, ou des pigments I ou II de la bilirubine directe, la diazo-réaction conduit aux résultats suivants :

— Si l'on part de la bilirubine indirecte, on obtient 2 molécules d'azo-pigment A ;

— Si l'on part du pigment I, on obtient :

une molécule d'azo-pigment A ;

une molécule d'azo-pigment B ;

— Si l'on part du pigment II, on obtient 2 molécules d'azo-pigment B.

En 1956, BILLING et LATHE (50), puis SCHMID (440) identifièrent l'azo-pigment B comme le glucuronide de l'azo-pigment A. Dès lors, il faut admettre que la bilirubine indirecte

est une bilirubine non conjuguée à l'acide glycuronique, le pigment I un monoglycuronide de bilirubine, et le pigment II un diglycuronide de bilirubine, selon le schéma suivant (fig. 14).

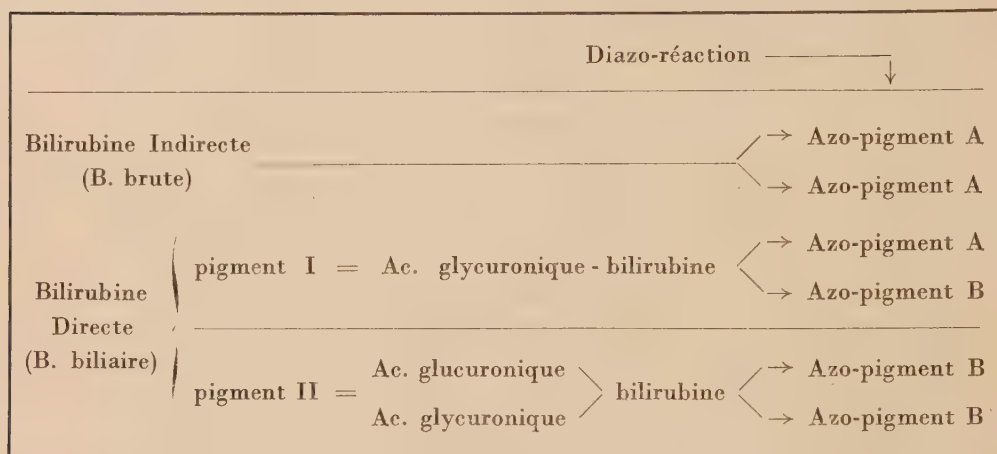


Fig. 14

Ces résultats ont été rapidement confirmés par TALEFANT (472), et il devenait ainsi bien établi que la bilirubine avant la traversée hépatique (bilirubine indirecte) est une bilirubine brute ou libre, et que la bilirubine ayant traversé le foie (bilirubine directe) est une bilirubine glycu-ro-conjuguée (mono- et surtout di-glycuronide), la glycu-ro-conjugaison apparaissant comme le « passeport » fourni par le foie pour l'élimination biliaire.

Certes, on peut encore se demander si ce processus est exclusif, en d'autres termes, si la bilirubine glycu-ro-conjuguée représente la totalité de la bilirubine post-hépatique. JIRSA (250) a pu conjuguer la bilirubine à la taurine (qui sert, parallèlement au glyocolle, à la conjugaison et à l'élimination de l'acide cholique sous forme de taurocholate) et a obtenu un dérivé donnant une diazo-réaction directe. ISSELBACHER (243) a trouvé dans la bile un sulfo-conjugué de bilirubine. On peut aussi s'interroger sur le monopole hépatique de la glycu-ro-

conjugaison. ARIAS et LONDON (21), SCHMID (444), GRODSKY et CARBONE (202) ont, presque simultanément, démontré *in vitro* la glycuro-conjugaison sous l'action enzymatique des microsomes du foie. Les derniers ont constaté aussi la formation de glycuro-conjugués par l'action d'homogénats de tissu rénal, mais le processus était là deux fois moins actif qu'avec le tissu hépatique. BROWN, ZUELZER et BOLLET (75) ont obtenu également des résultats positifs avec le tissu rénal, mais négatifs avec les tissus cardiaque, pulmonaire et splénique ; le fait qu'ils aient trouvé une certaine activité du placenta serait une explication possible à l'exagération post-natale de l'hyperbilirubinémie. DUTTON (158) a vu que le siège de la glycuro-conjugaison la plus active chez le cobaye fœtus était l'estomac. Chez le rat, GRODSKY, CARBONE et FANSKA (203) n'avaient pourtant trouvé aucune activité ni dans l'estomac, ni dans l'intestin, pas plus que dans le placenta.

Pour BOLLMAN (55), le foie serait seul à pouvoir donner le diglycuronide qui représente la majeure partie de la bilirubine conjuguée dans la bile ; au contraire, le monoglycuronide pourrait être synthétisé en dehors du foie et on le verrait s'accumuler chez les animaux hépatectomisés.

Quoi qu'il en soit, la glycuro-conjugaison hépatique représente certainement le mécanisme essentiel, sinon le seul. Après les travaux de STROMINGER et al., et de STOREY et DUTTON sur le métabolisme de l'acide glycuronique, les étapes en furent rapidement précisées (fig. 16). L'apport d'acide glycuronique est assuré à partir de l'acide uridine diphosphate glycuronique (UDPGA) par un enzyme encore non isolé : la glycuronyl-

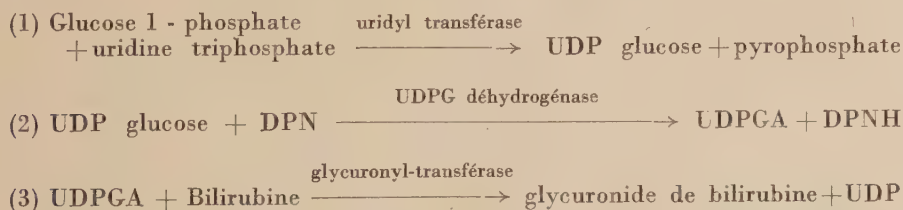


Fig. 16 : Les trois étapes de la glycuro-conjugaison de la bilirubine.

transférase. La fourniture d'UDPGA nécessite elle-même deux étapes enzymatiques préalables : la première transformant, grâce à l'uridyl-transférase, le glucose 1-phosphate en uridine diphosphate glucose (UDP glucose), la seconde oxydant ce dernier en UDPGA en présence de diphosphopyridine nucléotide (DPN) grâce à l'UDPG déhydrogénase, enzyme obtenu sous forme purifiée.

BROWN et ZUELZER (74) ont démontré *in vitro* la déficience du foie du cobaye nouveau-né en glycuronyl-transférase, ainsi qu'en UDPG déhydrogénase. ces enzymes ne se développant progressivement qu'au cours des premières semaines après la naissance. Ces résultats confirmaient les recherches antérieures de KARUNAIRATNAM (266) qui, dès 1949, avait montré l'incapacité temporaire du foie de la souris nouveau-née à former des glycuronides. Le même déficit a été trouvé chez le nouveau-né humain par SCHMID et AXELROD (441) et par DUTTON (158). GRODSKY, CARBONE et FANSKA (203) admettent chez le rat nouveau-né une activité de glycuro-conjugaison au niveau du foie représentant 50 % de celle de l'adulte : il y a à la fois manque de glycuronyl-transférase et d'UDPGA.

Ce n'est pas seulement l'élimination de la bilirubine qui est anormalement basse chez le nouveau-né. La glycuro-conjugaison est en effet un des principaux mécanismes de détoxication pour de nombreuses substances endogènes ou exogènes. Confirmant les observations de HERLITZ en 1927 (221), MOLLISON et CUTBUSH (366), YUDKIN et GELLIS (540), OBRINSKY (291) ont montré que l'excrétion de la BSP est très diminuée chez le nouveau-né (en dépit des résultats normaux de SALMON et RICHMAN, 436). Alors que l'adulte excrète rapidement sous forme de glycuro-conjugués 80 % de la dose ingérée d'acétanilide, le nouveau-né, et surtout le prématuré, ont une élimination insignifiante (VEST, 490), l'élimination n'atteignant celle de l'adulte que vers l'âge de 3 mois. Les corticostéroïdes sont eux aussi éliminés sous forme de glycuro-conjugués (ISSELBACHER, 242), mais les résultats concernant leur excrétion par le nouveau-né sont discordants : HOLMAN (226), étudiant les 17 hydroxystéroïdes urinaires a trouvé que

chez le nouveau-né les stéroïdes libres et conjugués étaient en quantité à peu près égale, alors que chez l'adulte les formes conjuguées sont au moins dix fois plus abondantes que les formes libres.

Cependant, d'après BONGIOVANNI (57), la lenteur de l'élimination de l'hydrocortisone le premier jour de la vie serait due à une déficience portant, non sur la glycuco-conjugaison, mais sur une étape antérieure du métabolisme de cette hormone (formation d'un tétra-hydro-dérivé). Enfin, d'après les recherches de GREENBERG (200), une grande proportion des 17 hydroxystéroïdes urinaires se trouveraient chez le nouveau-né sous forme conjuguée ; il soulève l'hypothèse d'une compétition possible entre la glycuco-conjugaison des corticostéroïdes et celle de la bilirubine.

On peut de toute façon conclure que l'étape hépatique de l'élimination de la bilirubine est déficiente dans la période néo-natale. Après cette étape, l'élimination du pigment biliaire nécessite encore l'entrée en jeu de mécanismes post-hépatiques : ceux-ci peuvent également être troublés, mais seulement dans des conditions pathologiques, et non plus chez le nouveau-né normal. La bilirubine conjuguée doit être déversée dans les canalicules biliaires intra-hépatiques par un processus que l'existence de syndromes comme celui de DUBIN-JOHNSON (caractérisés par une rétention de bilirubine directe en l'absence de tout obstacle) ne permet pas de considérer comme purement physique. Dans la vésicule et surtout dans l'intestin le pigment va ensuite subir une série de transformations qui le changent en urobilinoïdes. Ces derniers effectuent le cycle entéro-hépatique : réabsorbés par la muqueuse du colon, ils retournent au foie par la veine porte après un nouveau changement de forme. 99 % sont réexcrétés dans la bile et se retrouvent dans l'intestin pour être éliminés avec les fécès. Moins de 1 % est déversé par le foie dans la circulation et atteint le rein pour être éliminé avec l'urine.

Tel est du moins le schéma actuel : il faut reconnaître que de nombreux travaux restent nécessaires pour en consolider les fondements, en éclairer les inconnues, et pour permettre son application sans réserve au nouveau-né.

Chez le fœtus, le problème est encore plus obscur. Comment se fait alors l'élimination de la bilirubine ? Le fait que l'hyperbilirubinémie, discrète dans le sang cordonal, se développe dans les heures qui suivent la naissance, oblige à considérer que l'insuffisance de l'élimination chez l'enfant est suppléée *in utero* par un mécanisme propre à la vie fœtale. La conjugaison de la bilirubine chez le fœtus est-elle possible grâce à la fourniture par la mère d'une substance inconnue ? La bilirubine est-elle retirée de la circulation directement dans l'intestin ? Est-elle déversée dans la circulation maternelle ? Le placenta permet-il ce passage grâce à une activité conjuguannte ? Autant de questions qui restent actuellement sans réponse.

d) *Les facteurs exagérant l'hyperbilirubinémie néo-natale en dehors des maladies hémolytiques.*

L'hyperbilirubinémie néo-natale est un phénomène constant, mais d'intensité fort variable, sur lequel on peut reconnaître l'influence de facteurs divers. Nous en ferons une rapide revue, en les classant arbitrairement, pour la seule commodité, en facteurs intervenant avant la naissance, après la naissance, et en facteurs métaboliques constitutionnels.

— *Facteurs intervenant avant la naissance :*

● *La race :* TAYLOR (473), et HOLMAN (225) ont constaté que l'hyperbilirubinémie néo-natale est moindre chez les enfants de race noire que chez les blancs.

● *Un facteur familial :* dans certaines familles, l'ictère physiologique est habituel à chaque enfant, alors qu'il est inconnu dans d'autres. Il existe aussi de nombreuses familles où l'ictère n'apparaît que chez certains enfants. Nous croyons pourtant à ce facteur familial, étant entendu qu'il n'est pas déterminant, étant loin d'être seul en cause. Nous croyons aussi qu'il est susceptible d'influer sur la forme que peut revêtir la maladie hémolytique lorsqu'elle survient dans une famille.

● *Le diabète maternel :* la fréquence et l'intensité de l'ictère chez le nouveau-né de mère diabétique sont classiques. Inver-

sement, il serait sans doute intéressant de pratiquer des épreuves d'hyperglycémie provoquée chez les mères des enfants de plus de 3 000 g avec hyperbilirubinémie élevée, prolongée, et inexpliquée.

● *Les médicaments pris par la mère* : les analogues de la vitamine K administrés chez la mère peuvent avoir les mêmes effets que lorsqu'ils sont donnés au nouveau-né : du moins c'est ce qu'ont constaté LUCEY et DOLAN (326) avec l'hykinone parentérale.

Le rôle de nombreux autres médicaments pris par la mère est soupçonné, sans être aussi bien établi.

● *L'anoxie* : qu'elle survienne avant ou après la naissance, la souffrance anoxique favorise l'ictère du nouveau-né, peut-être en exagérant l'insuffisance de l'élimination hépatique. MILLER et REED (358) ont trouvé une relation entre la gravité des troubles respiratoires et l'intensité de l'ictère physiologique. HANZON (212) a montré que l'anoxie diminue la capacité d'excrétion de la bilirubine par le tissu hépatique.

— *Facteurs intervenant après la naissance.*

● *La prématurité* : c'est le facteur dont le rôle favorisant est le plus net. L'ictère du prématuré n'est pas un ictère précoce : le taux cordonal de bilirubine n'est pas supérieur à celui de l'enfant à terme, il est peut-être même plus bas (HSIA, 235). Mais la bilirubinémie, au lieu de plafonner vers quarante-huit heures, continue son ascension jusqu'au quatrième ou cinquième jour, ou même jusqu'à la fin de la première semaine. Les taux atteints sont élevés, la descente est lente : l'ictère est intense et prolongé. Cette évolution suggère, non une hyperproduction de pigment, mais une élimination particulièrement lente à s'établir. Aussi bien, VEST (491) a montré que l'hémolyse néo-natale n'est pas sensiblement augmentée chez le prématuré. DUTTON et STOREY (159) avaient dès 1954 mis en évidence chez lui l'insuffisance de la glycuco-conjugaison, et LATHE et WALKER (299, 300) ont confirmé ce déficit.

● *L'hypothyroïdie congénitale.*

Le myxœdème congénital peut s'accompagner lui aussi d'une augmentation de l'intensité et surtout de la durée de l'ictère physiologique, comme l'a signalé pour la première fois AKERREN (6), et plusieurs auteurs par la suite, en particulier CHRISTENSEN (102), et BERNHEIM et BERTRAND (39). Dans les observations publiées, la durée de l'ictère variait de six semaines à cinq mois. Il n'existait aucun signe d'hémolyse pathologique. Le traitement thyroïdien faisait régresser l'ictère, qui semble être sous la dépendance de la dépression générale de l'activité métabolique. A propos d'une observation de kernicterus chez un hypothyroïdien, BIALKIN et HARRIS (47) établissent un rapprochement entre le nouveau-né hypothyroïdien et le prématuré, qui est lui aussi dans un état d'hypo-activité métabolique, et chez qui la fixation d'iode 131 est diminuée par rapport à celle du nouveau-né à terme. Ces considérations, ainsi qu'une observation de polycorie glyco-génique du foie, de FRANÇOIS et coll. (177) suggérant que les extraits thyroïdiens pourraient influencer favorablement, non seulement les processus enzymatiques permettant la dégradation du glycogène hépatique, mais aussi ceux conditionnant l'élimination des corticoïdes, nous ont conduit à rechercher une action de la triiodothyronine sur la bilirubinémie indirecte néo-natale : aucun effet n'a pu être constaté.

● *La galactosémie.*

Cette affection rare a souvent son début marqué par un ictère d'allure physiologique quant à son apparition, mais intense et prolongé. Dans une famille, nous avons eu à pratiquer chez deux enfants successifs atteints une exsanguino-transfusion de drainage visant à réduire une hyperbilirubinémie indirecte supérieure à 20 mg pour 100 cc de sérum.

● *L'hyperoxygénation.*

Pour BAKKER (31), les enfants soumis à l'oxygénothérapie développent en général un ictère plus intense.

● La *résorption des hémorragies* constitue une source supplémentaire de pigment, qu'il s'agisse des « bosses sérosanguines » (fréquentes après l'application de « vacuum extractor »), de céphalhématomes, d'hémorragies digestives, ou même des hémorragies méningées.

● La *perte de poids* et l'hémoconcentration contribuent à l'élévation de la bilirubinémie. Inversement, l'ingestion précoce d'eau sucrée dans les vingt-quatre premières heures a été trouvée susceptible de l'abaisser légèrement.

● Toutes les *infections néonatales*, à germes banaux ou à virus, favorisent l'hyperbilirubinémie, soit par les troubles respiratoires et l'anoxie qu'elles peuvent entraîner, soit par exagération de l'hémolyse, soit peut-être aussi par atteinte hépatique.

● Les *médicaments*, et avant tout les analogues hydro-solubles de la vitamine K, si largement utilisés jusqu'à ces dernières années chez le nouveau-né et surtout chez le prématuré, peuvent aggraver l'hyperbilirubinémie : en 1953, GASSER le premier (188) soupçonna l'action toxique de certaines vitamines K synthétiques, à propos de 14 cas d'anémie hémolytique grave chez des prématurés. En 1955, LAURANCE (301) signalait plusieurs cas d'ictère nucléaire sans incompatibilité sanguine, apparus depuis que l'administration de vitamine K était devenue systématique à tous les nouveau-nés. De même, ALLISON (15) attirait l'attention sur une série d'ictères nucléaires et d'anémies hémolytiques chez des nouveau-nés traités par du Synkavit. Ces observations furent confirmées par celles de BOUND et TELFER (64), CROSSE, MEYER et GERRARD (119), MEYER (353), MEYER et ANGUS (354) : le niveau moyen de la bilirubine était plus élevé chez les prématurés recevant de la vitamine K que chez les prématurés non traités. Deux drogues ont été incriminées : le ménadione-diphosphate (Synkavit), et le ménadione-bisulfite (Hykinone). Le mécanisme de leur action reste encore obscur. Une action hémolytique est suggérée par les recherches expérimentales de MOORE et SHARMAN (373) et de MARUSICH (342),

qui obtinrent une hémoglobinurie avec de hautes doses administrées à des rats carencés en vitamine E. Cependant, aucune hémolyse n'était observée chez les rats soumis à un régime normal. Peut-être l'action hémolytique ne survient-elle que par l'intermédiaire de la formation de corps de Heinz (WILLI, 535), sur des hématies ayant un taux de glutathion instable (SEBRELL, 449). Il est possible que les analogues hydrosolubles de la vitamine K aient une certaine toxicité vis-à-vis de la cellule hépatique (RICHARDS, 423), ou encore qu'étant en partie éliminés sous forme de glucuronides, ils entrent en compétition pour cette élimination avec la bilirubine.

Quant à la vitamine K₁, elle n'a pas jusque-là été incriminée à l'origine d'accidents, qu'ils soient cliniques ou expérimentaux. Depuis janvier 1957, nous l'utilisons systématiquement après toute exsanguino-transfusion, sans jamais avoir pu la soupçonner de modifier l'évolution de la bilirubinémie. ASTERIADOU-SAMARTZIS et al. (26) n'ont trouvé aucun effet hyperbilirubinémiant de l'injection intraveineuse de 25 mg de vitamine K₁, quel que soit le poids de l'enfant (ce qui représente selon eux au moins deux fois la dose thérapeutique et au moins 5 à 10 fois la dose prophylactique).

-- *Hyperbilirubinémies indirectes permanentes constitutionnelles.*

L'insuffisance de l'élimination de la bilirubine, physiologique mais temporaire chez le nouveau-né normal, peut représenter un caractère permanent dans certaines affections constitutionnelles.

La forme majeure en est représentée par l'ictère familial congénital non hémolytique, dont les premières observations ont été rapportées en 1952 par CRIGLER et NAJJAR (117) : 6 enfants, ayant entre eux un lien de parenté, ont présenté deux jours après la naissance un ictère rapidement foncé, sans aucune tendance à la régression ultérieure ; chez ces six enfants s'est développé un ictère nucléaire, entre la deuxième et la cinquième semaine ; tous sont morts à un âge variant de 17 jours à 15 mois. En 1956, ROSENTHAL (429) rapporta un

autre cas de maladie de CRIGLER et NAJJAR, différent des précédents en ce que les signes nerveux, malgré une hyperbilirubinémie intense, n'étaient apparus qu'à l'âge de 3 ans. CHILDS et NAJJAR (94) ont étudié deux autres enfants, de la même famille que les six premiers cas décrits, qui n'ont pas présenté d'ictère nucléaire, bien que sévèrement ictériques dès le second jour de la vie. A l'âge respectif de 2 et 5 ans, ils étaient absolument normaux, en dehors de l'ictère toujours accentué, et d'une bilirubinémie indirecte à 20 et 30 mg. On peut se demander pourquoi ces deux enfants n'ont pas eu d'atteinte nerveuse : ce fait ne s'explique pas par une hyperbilirubinémie plus modérée dans la période néo-natale, car à l'âge de 6 jours, l'un d'eux avait une bilirubine indirecte à 27 mg.

Deux autres observations de la même maladie ont été publiées, la première, familiale, par CHAPTAL (92), la seconde, celle d'un malade mort à 44 ans, par JERVIS (248).

L'ictère familial non hémolytique est dû à un gène apparemment récessif ; AXELROD et coll. (27), PETERSON et SCHMID (405) ont montré qu'il correspondait à un déficit de la glycuconjugaison hépatique, portant non seulement sur la synthèse du glycuronide de bilirubine, mais aussi sur celle de nombreux autres glycuconjugués. CHILDS (95) a confirmé ces résultats avec l'hydrocortisone radio-active, le salicylate et le trichloréthanol : la glycuconjugaison fut trouvée très diminuée chez les deux enfants atteints étudiés, et aussi, bien qu'à un degré moindre, chez certains de leurs parents non ictériques, considérés comme hétérozygotes.

En dehors de cette forme majeure, il existe des ictères congénitaux non hémolytiques où l'hyperbilirubinémie est plus modérée : ils correspondent à la maladie de Gilbert, ou Cholémie familiale, ou « dysfonction hépatique constitutionnelle ». Il est logique de penser qu'il pourrait s'agir ici du même déficit enzymatique, à un degré moindre.

Effectivement, ARIAS et LONDON (20) ont trouvé chez deux malades dont la bilirubine indirecte était à 8,8 et 18 mg %, un trouble de la glycuconjugaison portant à la fois sur la bilirubine et sur le p-aminophénol. Par contre, chez 7 sujets

atteints de maladie de Gilbert, avec une hyperbilirubinémie plus légère, SCHMID et HAMMAKER (443) ont constaté que l'élimination du NAPA (N-acétyl-p-aminophénol) se faisait normalement sous forme de glucuronide. Il est possible que ces états d'hyperbilirubinémie constitutionnelle relèvent de plusieurs étiologies différentes. Aussi bien, il n'est pas classique de faire remonter le début de la maladie de Gilbert à un ictère néo-natal particulièrement intense.

Enfin, il existe chez l'animal une réplique parfaite de la maladie de CRIGLER et NAJJAR : en 1937, GUNN (207) décrivait un ictère héréditaire dans une lignée de rats ; MALLOY et LOWENSTEIN (337) montrèrent quelques années plus tard qu'il s'agissait, non pas d'un ictère hémolytique, mais d'une incapacité du foie à excréter la bilirubine. Le tableau clinique reproduit très exactement celui de la maladie de CRIGLER et NAJJAR, y compris l'ictère nucléaire. Il a été bien étudié par DAY et JOHNSON (133, 252). Les jeunes rats tarés, nés de mère ictérique, ne sont pas jaunes à la naissance : après deux heures de vie, leur taux de bilirubine n'est que de 18 à 50 % du taux maternel. Puis l'ictère apparaît et s'accroît pendant les trois premières semaines. L'évolution est d'autant plus grave que la bilirubine indirecte est plus élevée. Dans les cas mortels, elle atteint 27 mg %. L'ictère nucléaire apparaît dans 65 % des cas ; les signes nerveux débent toujours dans les trois premières semaines, sauf dans un cas, où ils se sont manifestés pour la première fois à l'âge de 4 mois. A l'autopsie, le cerveau présente une pigmentation jaune très proche de celle observée dans l'ictère nucléaire du nouveau-né humain. Les survivants gardent des séquelles motrices (ataxie). SCHMID et AXELROD (441, 442), CARBONE et GRODSKY (83) ont montré qu'il existait chez les rats atteints d'ictère héréditaire non hémolytique, le même défaut que dans la maladie humaine.

2. COMMENT AGIT LE CONFLIT SÉROLOGIQUE SUR LE TERRAIN NÉO-NATAL ?

Lorsqu'aux conditions très particulières de la période néonatale se surajoute une destruction globulaire pathologique.

due à la présence d'anticorps anti-Rh maternels, le tableau de la MH du nouveau-né se trouve réalisé.

La destruction globulaire, qui s'opère dans le foie et dans la rate par macrophagie, entraîne :

— D'une part, une anémie, mais celle-ci tend à être compensée par une érythropoïèse médullaire et hépato-splénique intense ;

— D'autre part, une production exagérée de bilirubine indirecte, mais l'accumulation du pigment (dans le sang, dans les tissus, et éventuellement dans le cerveau) dépend grandement de son élimination, et pas seulement de l'importance de son apport.

Ainsi, les deux principaux signes de la maladie — l'ictère et l'anémie — ne sont pas directement reliés à l'intensité de l'hémolyse. Chacun représente un équilibre entre l'une des deux conséquences immédiates de la destruction globulaire et le mécanisme compensateur propre qui lui est opposé. C'est ce que vise à figurer le schéma suivant (fig. 17). Il est alors possible de concevoir qu'une hémolyse, même intense, peut ne créer qu'une maladie bénigne, se manifester par un ictère sans anémie, ou par une anémie sans ictère, et qu'aussi bien, et plus souvent, une hémolyse modérée peut être à l'origine d'une hyperbilirubinémie considérable.

L'importance de l'efficacité de l'élimination de la bilirubine est illustrée en particulier par le fait que l'hémolyse peut être intense *in utero*, créant une anémie marquée à la naissance, sans que le fœtus développe des taux de bilirubine très élevés. Dès la naissance, dès que l'enfant se trouve privé des mécanismes d'élimination propre à la vie fœtale, l'hyperbilirubinémie ne tarde pas à prendre le premier plan du tableau clinique.

Chaque signe de la maladie hémolytique dépend de facteurs multiples. La présence d'érythroblastes dans le sang n'apparaît que comme un reflet indirect de l'effort de régénération des organes érythropoïétiques. La survenue d'hémorragies correspond à une chute des facteurs de la coagulation d'origine hépatique, mais est probablement aussi favorisée par la throm-

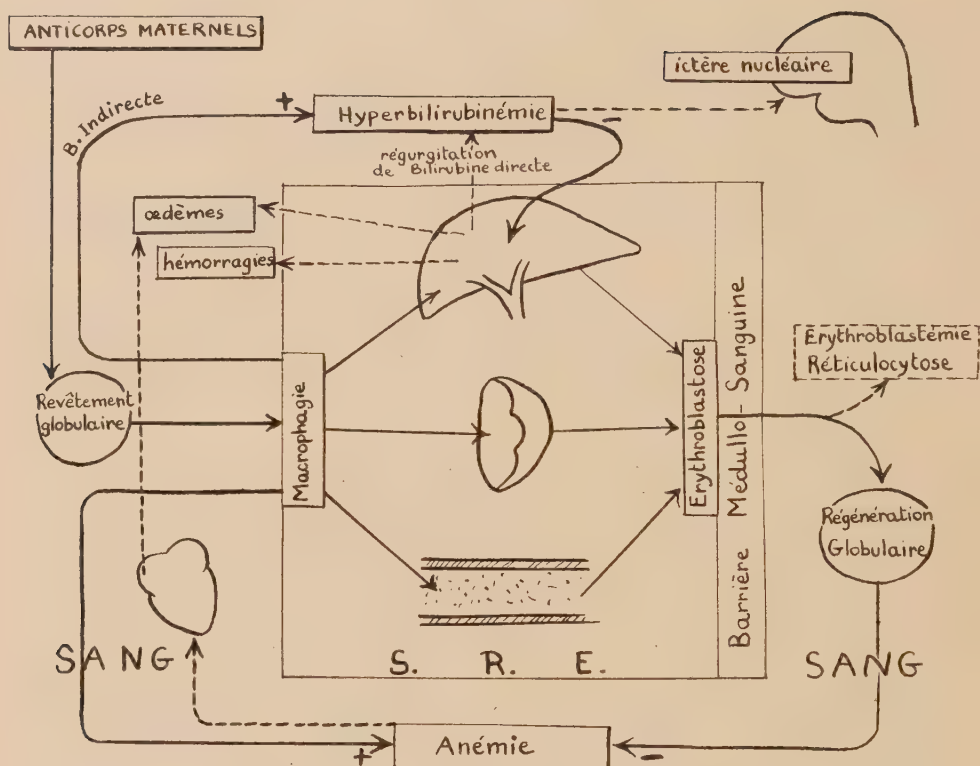


Fig. 17

bopénie créée par l'action directe des anticorps anti-Rh sur les plaquettes, ou par l'exsanguino-transfusion. A l'origine de l'hépatomégalie s'intriquent, différemment selon les cas, la prolifération érythroblastique, la surcharge pigmentaire, la stase circulatoire due à la défaillance cardiaque par anoxie, ou l'obstruction secondaire des canalicules biliaires intra-hépatiques. A leur tour, les lésions du foie retentissent sur la circulation par l'obstacle mécanique qu'elles réalisent, et contribuent à engendrer les œdèmes, à la fois par défaillance cardiaque et par hypoprotéinémie.

De même qu'à un conflit sérologique donné ne correspond pas obligatoirement la même destruction globulaire, à une hémolyse donnée ne correspondent pas des manifestations cliniques toujours identiques. C'est pourquoi il est si difficile

de rapporter les renseignements sérologiques aux données de la clinique, ou de comparer la gravité de la maladie chez des enfants différents, pour juger par exemple de l'action d'une thérapeutique.

3. SYMPTOMATOLOGIE DE LA MH Rh.

Les symptômes de la MH Rh sont bien connus, et les problèmes qu'ils peuvent soulever ne concernent pas leur description, mais leur signification.

— L'ictère est significatif par sa précocité : plus il est précoce, plus il sera intense. Même lorsque la bilirubinémie cordonale atteint 8 à 10 mg, l'ictère n'est pas présent immédiatement à la naissance, et cette constatation n'a pas encore reçu d'explication claire. ALLEN et DIAMOND (8) invoquent le rôle déclenchant de la lumière : ils notent que les plis cutanés du cou deviennent moins jaunes que les régions voisines, et ils rappellent l'observation de HIRSCH (222) : une zone cutanée protégée à la naissance par un ruban adhésif est épargnée par l'ictère des jours suivants. Quant aux qualificatifs appliqués à l'ictère, tantôt « flamboyant », tantôt « verdâtre », ils traduisent l'absence ou la présence d'anémie concomitante. Ces variations, celles qui tiennent à la qualité de la lumière au moment de l'examen, et celles qui existent d'un enfant à l'autre dans des conditions d'observation, de bilirubinémie, et de taux d'hémoglobine identiques, rendent contingente et imprécise l'estimation clinique du degré de l'hyperbilirubinémie.

— *La pâleur*, traduisant une anémie présente dès la naissance, s'accroissant habituellement d'heure en heure, pouvant s'accompagner de cyanose, est un signe d'imminente gravité. Cependant, l'exsanguino-transfusion précoce obtient souvent là ses succès les plus spectaculaires, transformant complètement l'aspect de l'enfant.

— *La splénomégalie* n'a guère de signification lorsqu'elle est modérée ; elle peut être présente dans les formes aptes à guérir spontanément. L'énorme rate ne manque jamais dans les tableaux de haute gravité ; elle est alors susceptible de se

rompre, exceptionnellement il est vrai : nous n'avons vu qu'une seule fois une telle rupture, en arrière du hile, vingt-sept heures après la naissance.

— *L'hépatomégalie*, lorsqu'elle est franche, est plus nettement péjorative, mais elle est alors associée à d'autres signes de gravité. Au maximum, elle contribue avec la grosse rate et l'ascite, à la distension de l'abdomen.

— *Les signes hémorragiques* sont limités, dans les formes traitées actuellement, au purpura, surtout facial, présent dès la naissance. Comme les œdèmes, comme le gros placenta, comme la pâleur, comme le gros cœur défaillant et la cyanose, les signes hémorragiques sont l'apanage des formes dites graves. Ces formes à riche symptomatologie présente dès la naissance seraient rapidement mortelles en l'absence de thérapeutique. Ce sont elles qui font craindre la mort *in utero* du prochain enfant. Cependant, ce ne sont pas toujours celles qui nécessitent les plus grands efforts thérapeutiques et le plus grand nombre d'exsanguino-transfusions. Si l'on juge de la gravité non seulement sur les menaces immédiates à la naissance, mais aussi sur celles que fait apparaître l'hyperbilirubinémie dans les jours suivants, il faut reconnaître que beaucoup de formes primitivement non inquiétantes deviennent éminemment dangereuses secondairement, et qu'à l'inverse beaucoup de formes « graves » ont, après l'exsanguino-transfusion précoce, une évolution des plus simples. Ceci tient à l'indépendance relative de l'hyperbilirubinémie vis-à-vis de l'intensité et de l'ancienneté de l'hémolyse. Nous serions même tentés de penser que lorsque la destruction globulaire existe *in utero* depuis longue date, ayant eu par conséquent le temps d'engendrer une symptomatologie variée, l'enfant a pu faire, en quelque sorte, l'apprentissage (un apprentissage forcé) de l'élimination de la bilirubine. Nous verrons à propos de l'ictère obstructif au cours de la MH que ces formes à riche symptomatologie néo-natale s'accompagnent volontiers de la présence de bilirubine conjuguée dans le sang cordonal. On peut discuter sur le mécanisme qui conduit à la régurgitation dans le sang de cette bilirubine post-hépatique, mais on ne peut que constater l'aptitude de ces enfants à la glycuco-conjugai-

son, alors que la même faculté semble refusée à tant d'autres nouveau-nés moins atteints.

Ce que l'on peut affirmer en tout cas, c'est que l'absence de signes cliniques à la naissance n'implique nullement que l'on se trouve devant une forme bénigne, spontanément curable. De même qu'elles étaient indispensables au diagnostic, les données du laboratoire, essentiellement les taux d'hémoglobine et de bilirubine cordonales, jugés en fonction de leur valeur chez le nouveau-né normal, constituent les meilleurs éléments d'appréciation de la gravité, à la fois présente et ultérieure. Nous les étudierons donc avec les indications thérapeutiques.

III. — LE PROBLÈME THÉRAPEUTIQUE À LA NAISSANCE

1. LES MOYENS : L'EXSANGUINO-TRANSFUSION PRÉCOCE.

La première publication concernant le traitement de l'érythroblastose du nouveau-né par exsanguino-transfusion (ET) parut en 1925 : HART (215), chez un nouveau-né atteint d'ictère grave, et dont six aînés étaient morts dans le même tableau peu après la naissance, retira du sinus longitudinal 300 cc de sang, en injectant simultanément dans la saphène la même quantité de sang frais ; il pensait ainsi éliminer de la circulation de l'enfant une toxine responsable de l'affection. L'enfant guérit. La technique de l'ET avait été décrite quatre ans auparavant, pour la première fois, par ROBERTSON (425), qui l'avait utilisée dans le traitement des brûlures graves chez les enfants.

Mais l'expérience de HART resta sans lendemain.

En 1943, MOLLISON (360), étudiant la survie des globules rouges transfusés chez les nouveau-nés atteints de MH, montra que les hématies Rh-positif étaient détruites en dix jours, alors que les hématies Rh-négatif survivaient quatre-vingts jours ou plus. On utilisa alors assez largement les transfusions de sang Rh-négatif, mais avec des résultats souvent décevants.

En 1944, WIENER (534) le premier, eut l'idée d'échanger les globules rouges Rh-positif de l'enfant avec des hématies Rh-négatif, invulnérables aux anticorps maternels, grâce à

l'ET. Il en décrit une technique, qu'il expérimenta pour la première fois sur un nouveau-né mongolien.

A partir de 1946, les publications concernant la technique et les résultats de l'ET dans la MH se succédèrent : WALLERSTEIN (504), WIENER et WEXLER (531, 521) ; ces derniers pratiquaient la saignée par l'artère radiale, et l'injection dans la saphène à la cuisse. DIAMOND (145), en 1947, contribua pour une très grande part au progrès et à la simplification du traitement en décrivant la technique par injections et saignées alternées au moyen d'un cathéter unique introduit dans la veine ombilicale. BESSIS (43) réalisa la première ET en France.

Enfin, en 1952, MOLLISON et WALKER (370) apportèrent la preuve statistique de l'efficacité de l'ET en comparant les résultats obtenus sur deux groupes d'enfants atteints de MH Rh grave, les uns traités par ET (faite avec du sang Rh-négatif), les autres par de simples transfusions. La mortalité dans ce dernier groupe était de 37 %, contre 13 % seulement dans le groupe traité par ET. Le rapport ultérieur d'ARMITAGE et MOLLISON (23) précisa que cette différence était due à une diminution de la fréquence de l'ictère nucléaire.

Actuellement, la supériorité de l'ET sur tout autre traitement à la naissance n'est plus à démontrer.

A. Quels sont les effets de l'ET précoce ?

Avant tout, elle vise à un *échange globulaire* : pratiquée avec du sang Rh-négatif, elle remplace les hématies de l'enfant, qui sont Rh-positif et revêtues d'anticorps, par des hématies invulnérables à ces anticorps. Donc, elle *prévient l'hémolyse et l'hyperbilirubinémie* qui en résulte.

Dans quelle proportion l'échange sanguin est-il réalisé ? Ceci dépend en premier lieu de la quantité de sang utilisée par rapport à la masse sanguine de l'enfant. La masse sanguine d'un nouveau-né, s'il n'est pas en défaillance cardiaque, est estimée égale à 80 cc par kg (poids/12,5) par MOLLISON, VEALL et CUTBUSH (369). Beaucoup d'auteurs la considèrent comme proportionnellement supérieure à celle de l'adulte, et voisine de 300 cc (approximativement le 1/10 du poids). Cependant MOLLISON (362) a montré que cette augmentation

du volume sanguin à la naissance dépend presque exclusivement de l'augmentation habituelle de l'hématocrite. Chez les nouveau-nés ayant un hématocrite voisin de celui de l'adulte (42,6 %), le volume sanguin est également voisin de celui de l'adulte : 77,1 cc par kg contre 76,6 cc par kg chez l'adulte, c'est-à-dire approximativement le treizième du poids. Lorsque l'on a affaire à des enfants plus ou moins anémiques du fait de la maladie hémolytique (enfants dont l'hématocrite est en général bien inférieur aux 60 % couramment observés chez le nouveau-né normal), il nous paraît logique de calculer systématiquement la masse sanguine comme le treizième du poids.

Plusieurs auteurs ont calculé quel était le pourcentage de sang échangé par l'ET. Leurs résultats sont figurés par les tableaux suivants (Tableaux 18, 19, 20).

Quantité de sang utilisée pour l'ET (l'unité étant la masse sanguine du bébé)	Pourcentage de sang échangé
$\frac{1}{2}$	39,4
1	63,2
1 $\frac{1}{2}$	77,7
2	86,5
2 $\frac{1}{2}$	91,8
3	95,0

TABLEAU 18 : Efficacité de l'ET, d'après WIENER et WEXLER (531)

Masse sanguine de l'enfant	Quantité de sang nécessaire pour réaliser un échange de 95 %.
200 cc	650 cc
300 cc	880 cc
400 cc	1 080 cc

TABLEAU 19 : Efficacité de l'ET, d'après FARQUHAR et LEWIS (167)

Quantité de sang utilisée	Pourcentage de l'échange réalisé chez un enfant de poids moyen
250 cc	58 %
500 cc	82 %
1 000 cc	96,8 %

TABLEAU 20 : Efficacité de l'ET, d'après DIAMOND (146)

La proportion des hématies échangées dépend aussi de la technique : pour WASSERMAN et SHARNEY (508, 509), l'ET, par une seule voie réalisant des saignées et des injections alternatives, est presque aussi efficace que l'ET par deux voies (saignée et injection simultanées) ; pour WALLERSTEIN et BRODIE (505) elle est plus efficace.

Dans la technique par voie unique, intervient la quantité de sang mobilisée à chaque saignée ou à chaque injection, rapportée à la masse sanguine. WEILER (514) a établi un graphique donnant le rendement en fonction de la fraction de masse sanguine mobilisée à chaque opération, et du nombre de ces opérations. On voit par exemple que si le dixième de la masse sanguine se trouve mobilisé quarante fois, le rendement est de 98 %. C'est ce que nous réalisons en utilisant une seringue de 23 cc (masse sanguine de l'enfant de

$$3\,000\text{ g} = \frac{3\,000}{13} = 230\text{ cc}), \text{ et une quantité totale de sang équi-}$$

valente à 4 fois la masse sanguine ($230\text{ cc} \times 4 = 920\text{ cc}$, qui nécessitent 40 injections). Selon le même graphique, l'utilisation d'une seringue de 10 cc ne permettrait qu'un rendement de 87 % après 50 opérations successives. Bien entendu, l'espace mort représenté par la capacité de la tubulure entre la seringue et la veine de l'enfant est important. C'est pour le réduire au minimum que, dans l'appareil que nous utilisons (JOUVEN-

CEAUX, 255), la seringue est placée aussi près que possible, et au niveau de l'ombilic.

VEALL et MOLLISON (489) ont montré l'intervention d'autres facteurs représentés essentiellement par l'hématocrite du sang de l'enfant au début de l'intervention, et par celui du sang injecté. Le rendement augmente avec l'hématocrite du sang injecté, et il y a intérêt à utiliser un sang partiellement concentré dont nous verrons par ailleurs les autres avantages.

L'ET précoce a-t-elle d'autres effets que l'échange global ? L'échange *plasmatique* a ici beaucoup moins d'importance que lorsqu'il s'agit d'abaisser une bilirubinémie dangereuse. Il ne peut pourtant être considéré comme dépourvu d'intérêt, puisqu'il permet :

— d'éliminer les *anticorps maternels* qui se trouvent à l'état libre dans la circulation de l'enfant ; mais ils sont pour une grande part dans les espaces extra-vasculaires, échappant à l'ET ;

— de *drainer les produits de destruction globulaire* : la bilirubine est à ce stade précoce encore peu abondante, mais il existe peut-être, dès les premières heures, des pigments hématisques précédant la bilirubine et susceptibles d'être éliminés par l'ET précoce : ABELSON et BOGGS (1) ont montré en 1953 par des études spectrophotométriques, la présence dans le sérum des enfants atteints de MH d'un pigment « hème » (comprenant de l'hémoglobine, de la méthémalbumine, et peut-être de l'hématine) dont l'ascension précède celle de la bilirubine ; des nouveau-nés en anasarque avaient une bilirubinémie normale ou subnormale, mais un pigment hème élevé (BOGGS, 52).

Un résultat très important de l'ET précoce est la *correction immédiate de l'anémie*. Le même résultat ne pourrait être obtenu avec une simple transfusion qu'au prix d'une surcharge circulatoire considérable. Or, plus l'enfant est anémique, plus son équilibre circulatoire est précaire, et plus cette surcharge serait dangereuse. Les enfants sévèrement atteints présentent, parallèlement aux troubles respiratoires, une hyperpression

veineuse facilement mise en évidence par la remontée du sang à plus de 5 cm du plan abdominal dans le cathéter tenu verticalement. Au maximum, un flot de sang s'échappe dès la section du cordon, et cette saignée est immédiatement salutaire. A l'inverse, WALKER et MOLLISON (498) rapportèrent un nombre considérable de décès imputables à la thérapeutique et attribués à la défaillance cardiaque par surcharge.

Seule l'ET permet de corriger l'anémie tout en diminuant le volume sanguin, grâce à l'utilisation de sang partiellement concentré et à des soustractions un peu plus abondantes que les injections. Même en dehors des situations dramatiques, pour toute ET, il est bon de pratiquer au début de l'intervention un léger déficit qui aidera le cœur à supporter les efforts supplémentaires qui lui sont imposés. Systématiquement, alors que nos deux premières saignées sont de 23 cc, nos deux premières injections sont seulement de 18 cc, ce petit déficit pouvant être augmenté à la demande, et, systématiquement, le sang injecté a été préparé pour avoir approximativement un hémocrite de 50 %. WIENER, WEXLER et BRANCATO (533) ont sans doute été les premiers à préconiser l'utilisation d'un tel sang. VEALL et MOLLISON (489) insistent sur l'intérêt d'une parfaite correction de l'anémie, freinant l'activité érythropoïétique, et donc retardant la libération de nouvelles hématies Rh-positif vouées à la destruction.

SISSON et al. (454) ont pu se convaincre de la supériorité du sang partiellement concentré, que l'on en juge, non seulement par le taux de l'hémoglobine, mais aussi par celui de la bilirubine. Ils considèrent comme exceptionnelle la survenue de l'anémie secondaire après son emploi. KILLANDER et al. (272) le recommandent particulièrement chez le prématuré.

En résumé, on peut attendre d'une ET faite dans de bonnes conditions techniques les résultats thérapeutiques suivants :

- La correction de l'anémie ;
- La régulation de la masse sanguine ;
- La suspension momentanée de l'activité érythropoïétique de la moelle ;

— Le remplacement des globules rouges Rh-positif de l'enfant, voués à l'hémolyse, par des globules Rh-négatif invulnérables, donc la prévention de l'hyperbilirubinémie ;

— Le drainage partiel des anticorps maternels présents à l'état libre, et éventuellement des produits initiaux de destruction globulaire ;

— La prévention de l'anémie secondaire.

Mais l'ET représente, du point de vue physiologique, une intervention considérable ; on peut se demander si elle n'est pas susceptible de provoquer dans l'organisme, outre les effets souhaitables que nous venons d'énumérer, des perturbations dangereuses portant, soit sur l'hémodynamique, soit sur l'équilibre ionique.

Au point de vue *hémodynamique*, il faut considérer que dans l'ET par voie unique, on injecte et on soustrait alternativement des quantités variant, selon les auteurs, de 10 à 30 cc, et qui, rapportées au poids de l'enfant, sont énormes. GUSTAFSON (209) a enregistré l'électrocardiogramme de 8 nouveau-nés pendant toute la durée de l'ET : il n'a observé aucun signe électrique de surcharge cardiaque pendant l'injection ; ceci confirme l'observation clinique : seules de discrètes modifications de coloration de la face traduisent chez l'enfant les alternatives de saignée et d'injection. Les tracés pris avant et après l'intervention étaient sensiblement les mêmes. Du point de vue hémodynamique, l'ET est donc remarquablement bien supportée par le nouveau-né, certainement mieux qu'elle ne le serait par l'adulte si les quantités injectées et saignées étaient proportionnellement les mêmes. Ceci est explicable par le débit cardiaque, très important chez le nouveau-né.

Beaucoup d'auteurs ont étudié les *modifications électrolytiques* produites par l'ET (ou les transfusions abondantes) de sang conservé citraté, le plus couramment utilisé.

Le citrate du sang conservé se combine au calcium sanguin, donnant du citrate de calcium, peu ionisable (MAC LEAN et HASTINGS, 332-333, SHEAR et KRAMER, 450). Il en résulte une *réduction du calcium*, portant sur le composant ionisé, le

calcium total restant normal ou légèrement augmenté (AMES, 17). La chute du Ca ionisé se traduit par des trémulations musculaires visibles sur l'électrocardiogramme (GUSTAFSON, 209), par un allongement du segment ST (FURMAN, 182 ; JOOS, 254), par une diminution de l'amplitude de l'onde T (FURMAN). JOOS rapporte un cas de bloc auriculo-ventriculaire 2/1. Cliniquement, l'hypocalcémie se manifeste à des degrés variables, allant d'une simple agitation à des accidents plus graves : cyanose, respiration lente et irrégulière, bradycardie, pouls petit et irrégulier, apnée. Tous ces signes sont rapidement et parfaitement corrigés par l'injection intraveineuse de gluconate de Ca. Mais l'injection d'un excès de Ca peut elle-même provoquer des troubles électrocardiographiques (BERLINER, 38 ; FURMAN, 182) : il est donc nécessaire de régler soigneusement la dose de Ca, qu'on peut, soit injecter à l'enfant selon un rythme déterminé, soit ajouter au sang citraté après héparinisation. FIRT et HEJHAL, 172) ont bien étudié chez le chien les accidents qui suivent l'exsanguinotransfusion très rapide faite avec du sang citraté, et ont confirmé la disparition de ceux-ci par l'administration simultanée de Ca, additionné de Procaïne. Cependant, le rôle de la chute du Ca ionisé à l'origine des accidents a été mis en doute par DUCROT (156) : le taux du Ca ionisé (mesuré par la méthode de SOULIER et CROSNER, 457) n'est que très peu abaissé après ET ou transfusions abondantes, et est sans relation avec la citratémie, ni avec les malaises observés chez les malades.

Le sang conservé a un taux de *potassium* supérieur à la normale, et qui augmente avec la durée de la conservation. Plusieurs auteurs ont étudié les modifications au cours de l'ET de la kaliémie du nouveau-né, et ses rapports avec le taux de potassium du sang injecté (Miller, 356, 357 ; CAMPBELL, 81 ; BOLANDE, 54). De leurs travaux, il ressort que le potassium de l'enfant pendant et après l'ET n'est pas en relation étroite avec celui du sang utilisé : la majorité des nouveau-nés sont capables de supporter une ET faite avec du sang nettement hyperkaliémique sans aucun effet physiologique, et sans grand changement du potassium sérique : par exemple, dans un cas cité par MILLER, une ET faite avec du

sang dont le K était à 12,2 meq par litre n'entraîna pas d'hyperkaliémie chez l'enfant. Pourtant, lorsque le sang est conservé depuis longtemps, le K peut atteindre des taux qui seraient susceptibles, chez certains nouveau-nés, en particulier prématurés, d'entraîner des accidents cardiaques graves, voire mortels (JOOS, 254 ; CAMPBELL, 81 ; BOLANDE et al., 54). Cependant, la responsabilité de l'hyperkaliémie dans ces accidents reste douteuse : MAC CANCE et YOUNG (330) font remarquer que des taux de potassium atteignant 7,8 meq par litre ne sont pas rares chez le nouveau-né normal. BAKER (30), sur des cœurs de fœtus isolés, EFFLER (161), en chirurgie cardiaque infantile, ont montré qu'il fallait de très hautes concentrations de potassium pour provoquer un arrêt cardiaque. Il n'en reste pas moins évident qu'il y a grand intérêt à utiliser pour l'ET un sang dont l'état de conservation est le meilleur possible, pour éviter aussi bien l'hyperbilirubinémie ultérieure, que d'éventuels accidents immédiats.

L'ET précoce doit remplir deux rôles essentiels : l'un, curatif : c'est la *correction de l'anémie* (lorsqu'elle existe) et de ses conséquences ; l'autre préventif, c'est la *prévention de l'hyperbilirubinémie* — ceci tout en respectant au maximum l'équilibre physiologique du nouveau-né.

Ces objectifs commandent les conditions dans lesquelles l'ET doit être réalisée.

B. La réalisation pratique de l'ET.

a) *Précocité.*

Qu'elle soit pratiquée pour traiter une anémie qui fait courir un risque vital immédiat, ou seulement pour prévenir les dangers d'une hyperbilirubinémie ultérieure, l'ET est d'autant plus efficace qu'elle est plus précoce : dans le premier cas, elle revêt un caractère d'urgence indiscutable ; dans le second, elle vise à éliminer le plus rapidement possible les hématies revêtues d'anticorps qui deviendront inaccessibles dès qu'elles seront retirées de la circulation par les organes chargés de leur destruction.

La précocité de l'intervention dépend d'abord du dépistage prénatal et des mesures prises avant la naissance en vue du meilleur traitement. Elle est ensuite conditionnée par le bon fonctionnement d'une permanence permettant, de jour comme de nuit, d'effectuer immédiatement l'examen du sang du nouveau-né, de disposer des flacons de sang convenable, et de pratiquer l'exsanguino-transfusion. Cette permanence est difficile à réaliser en dehors d'un grand centre : elle constituerait un effort disproportionné avec le petit nombre de cas où elle serait mise en œuvre. Alors que le dépistage prénatal systématique est à envisager sur le plan local, le déclenchement de l'accouchement et le traitement du nouveau-né ont tout à gagner à une centralisation, aussi bien en ce qui concerne les moyens matériels plus étendus que le meilleur entraînement du personnel, qu'il soit obstétrical, transfuseur, ou de laboratoire.

b) *Sang utilisé.*

— *Groupe ABO* : Bien que BOGGS (52) utilise du sang O, et ALLEN et DIAMOND (8) du sang du groupe de la mère, nous croyons, avec la majorité des auteurs, que le sang utilisé doit être, au point de vue ABO, du même groupe que celui de l'enfant.

— *Groupe Rh* : Depuis que MOLLISON (360) a montré que la survie des globules rouges Rh-négatif, transfusés aux nouveau-nés atteints de MH Rh, était très supérieurs à celle des globules rouges Rh-positif, le sang Rh-négatif est presque universellement utilisé. Pourtant, HUBINONT (238) a préconisé l'emploi de sang Rh-positif, tant que le test de Coombs direct restait positif, dans le but de fixer les anticorps sur les hématies, et d'empêcher leur fixation sur le tissu nerveux. On trouve quelques autres publications concernant l'emploi de sang Rh-positif, sans accidents (STENING, 463 ; ROLAND, 428).

Quant à nous, nous avons toujours utilisé le sang Rh-négatif. Nous n'avons eu qu'une expérience, involontaire et malheureuse, de l'emploi de sang antigénique : nous avons reçu, il y a plusieurs années, un nouveau-né envoyé pour MH, et qui présentait effectivement, outre des signes cliniques évoca-

teurs, un Rh et un test de Coombs positifs. Il mourut au cours de l'échange pratiqué d'urgence avec du sang Rh-négatif ; lorsque, ultérieurement, il nous fut possible de disposer d'un échantillon de sang maternel, la mère fut trouvée Rh-positif C/CDe, son sérum contenant un puissant anticorps anti-c. Depuis, elle eut deux nouveaux enfants atteints de MH, que nous avons échangés avec du sang non antigénique C/C et qui guérirent parfaitement. DAVID et coll. (125) signalent avoir essayé, puis abandonné, l'utilisation de sang antigénique en raison de l'hyperbilirubinémie secondaire toujours plus importante, et qui nécessitait une multiplication des ET.

— *Sexe du donneur* : Une statistique publiée en 1949 par ALLEN et DIAMOND (13) faisait ressortir la supériorité, pour l'ET du nouveau-né, du sang provenant de donneurs du sexe féminin. Les statistiques de BOGGS (52), de SACHS (434), n'ont pas confirmé cette supériorité, et, bien qu'ALLEN et DIAMOND continuent à prélever le sang destiné aux ET de préférence chez des femmes, on peut admettre que le sexe du donneur n'est pas important.

— *Sang frais ou conservé ?*

Le sang conservé citraté est utilisé par la majorité des auteurs : son immense avantage est d'être immédiatement disponible. Une autre facilité est le fait qu'il peut être immédiatement concentré par soustraction de plasma, si l'on choisit des flacons dans lesquels les hématies ont sédimenté. Beaucoup des reproches qu'on peut lui faire apparaissent plus théoriques que pratiques : la conservation des éléments figurés, des éléments plasmatiques de la coagulation, de l'équilibre ionique, est satisfaisante, surtout si l'on sélectionne des flacons prélevés dans les trois jours précédents. Les dangers de l'hypocalcémie sont évités par l'injection de gluconate de Calcium à 10 % : 1,5 cc tous les 100 cc sont suffisants. En fait, deux inconvénients sont réels : les coagulations dans la tubulure allant de l'enfant à la seringue ne sont pas rares ; les injections de calcium obligent à interrompre le cours de l'échange (ces injections discontinues constituent en outre un procédé peu satisfaisant,

puisque l'enfant est alternativement exposé à l'hypocalcémie et à l'hypercalcémie).

Le sang frais hépariné est utilisé en particulier par KELSALL et VOS (270), par VALENTINE (480) et par LEROUX (309). Le fait qu'il n'est pas immédiatement disponible est un handicap majeur, de même le fait qu'il ne peut pas être concentré sans centrifugation préalable. Le meilleur état de conservation du sang frais hépariné, par rapport au sang conservé citraté, nous semble être un avantage assez théorique. L'héparine est pour le sang un très mauvais conservateur, et nous ne sommes pas persuadés que les hématies souffrent moins d'un séjour de trois ou quatre heures sur héparine à la température ordinaire, que d'une conservation de trois jours sur ACD. Les seuls avantages du sang frais hépariné sont d'éliminer les coagulations, et de rendre inutiles les injections de calcium.

Peut-on cumuler les avantages des deux types de sang ? Depuis plus de cinq ans, toutes nos ET ont été effectuées avec du sang préparé de la façon suivante : sang conservé prélevé depuis moins de trois ou quatre jours, ramené à l'hématocrite 50 %, additionné de 1,5 mg d'héparine, puis de 1,5 cc de gluconate de calcium 10 % pour chaque fraction de 100 cc, et enfin réchauffé au bain-marie à 37° pendant dix minutes précédant l'utilisation. Cette solution est très commode, et paraît avoir tous les avantages : ceux du sang conservé sans ses inconvénients. Nous verrons qu'au cours de l'ET de drainage, l'héparinisation nous permet un arrêt au milieu de l'opération dans le but d'augmenter l'évacuation tissulaire de la bilirubine. Le danger hémorragique de l'héparine est inexistant, il suffit d'injecter en fin d'intervention 1 cc de sulfate de protamine 1 % pour que la coagulation soit rapidement rétablie.

Pourtant, cette solution ne représente peut-être pas encore un idéal : il est possible que le réchauffement du sang conservé (même depuis peu de jours), et l'addition d'héparine (et de calcium) constituent un traumatisme non négligeable pour les hématies, suffisant pour les fragiliser. La question se pose surtout à propos de l'ET de drainage, dont il y a intérêt à allonger la durée par rapport à celle de l'ET précoce. Le pro-

blème consiste à savoir si le traumatisme précédent est effectif dans les trois ou quatre heures qui suivent la préparation, ce que nous tentons actuellement de préciser. S'il en était ainsi, on pourrait alors envisager l'utilisation de sang conservé concentré, mais avec héparinisation et recalcification de l'enfant.

En ce qui concerne le *réchauffement du sang* conservé, nous ne croyons pas que l'on puisse s'en dispenser, malgré l'avis contraire de NORMAN (390) ; bien qu'il soit rarement fait mention de ce détail, une opinion identique à la nôtre est exprimée par WHEELER et AMBUEL (519), par MARTING (341) qui a conçu deux appareils pour ce réchauffement, et par DAVID (125).

— Quantités utilisées.

En principe, nous utilisons une quantité de sang calculée comme 4 fois la masse sanguine de l'enfant, celle-ci étant estimée par le treizième du poids. Cependant, pour l'ET précoce, cette quantité est volontiers réduite toutes les fois qu'elle paraît susceptible de comporter un risque du fait du mauvais état de l'enfant. KELSALL et Vos (270) injectent également 4 fois la masse sanguine, la plupart des auteurs se contentant de quantités un peu inférieures.

Nous avons dit qu'un déficit minime de 10 cc est créé systématiquement au début de l'intervention. BOGGS (52) fait de même, tandis que WALKER (496) ne réalise une balance négative que dans 20 % des cas seulement.

c) Technique.

Depuis que DIAMOND en 1947 (145) a décrit l'ET par voie ombilicale, cette technique est la plus souvent employée. Pourtant, WIENER (525) reste fidèle à l'ET par deux voies. Il effectue la saignée en sectionnant l'artère radiale, l'injection par la saphène au pied. S'il doit renouveler l'intervention, il utilise les vaisseaux du côté opposé : il n'a jamais eu à pratiquer de troisième ET. CHAPTAL (93) a réalisé 16 ET par deux voies, le presseur d'Hérophile servant à la saignée, une veine épicroanienne à l'injection.

Mais l'immense majorité des auteurs utilisent une voie unique. Nous ne décrivons pas la technique de l'ET par voie ombilicale, désormais classique. Les seuls problèmes qui la concernent sont ses rares échecs, ceux-ci étant en fait d'autant plus rares que l'opérateur est mieux entraîné. La dessiccation ou la chute du cordon n'excluent absolument pas les possibilités de recours à cette voie : il est toujours possible de pénétrer dans la veine (à condition de la chercher, non avec les yeux, mais avec un stylet mousse), du moins tant que se pose en pratique l'indication d'ET du nouveau-né. La dénudation de PINKUS (413) immédiatement au-dessus de l'ombilic nous paraît dépourvue d'intérêt. Les seules vraies difficultés du cathétérisme ombilical consistent en obstacles situés à plusieurs centimètres de la paroi abdominale et correspondant à une conformation veineuse inhabituelle, à un coude sur le bord inférieur d'un gros foie, par exemple. Ces difficultés se rencontrent aussi bien immédiatement après la naissance que dans les jours suivants : si elles n'ont pas été rencontrées à la naissance, les ET des jours suivants seront toujours possibles par la même voie. En fait, dans la majorité des cas, ces difficultés sont surmontables après reconnaissance (douce, prudente, et... patiente) du trajet de la veine au stylet boutonné ; en chargeant ensuite le cathéter sur un mandrin métallique rigide et en reproduisant les mêmes manœuvres, le cathétérisme est le plus souvent possible. C'est dans moins de 3 % des cas que nos tentatives d'ET par voie ombilicale ont échoué, la grande majorité de ces échecs étant survenue dans les premières années. Les voies de secours sont alors la saphène interne à la cuisse (pour nous personnellement) ou la veine sous-clavière comme le préconise MOULINIER (379).

Il est important de *réchauffer l'enfant* pendant l'échange ; plusieurs dispositifs ont été conçus dans ce but : lit chauffant de DIAMOND (146), couvertures électriques de VOGEL (492), de BOGGS (52). Nous utilisons un appareil (JOUVENCEAUX, 255, fig. 21) permettant à la fois de maintenir l'enfant, de le réchauffer, de placer la seringue au voisinage immédiat de l'ombilic, et de recueillir le sang saigné.

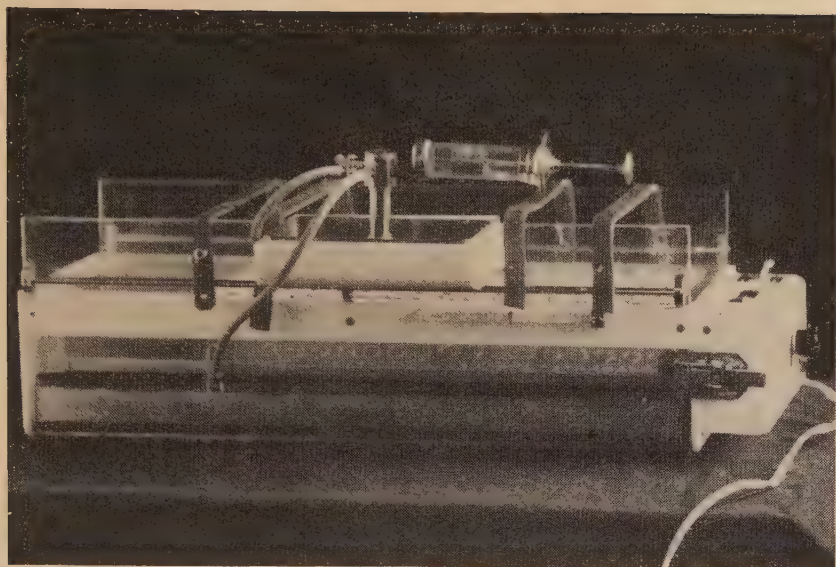


FIG. 21 : Réchauffeur spécial (JOUVENCEAUX) pour le nouveau-né.

La *durée de l'ET précoce* est en moyenne d'une heure et demie ; elle peut varier avec le comportement de l'enfant. Dans la mesure du possible, nous ne donnons aucune médication (en particulier pas d'oxygène) pendant le cours de l'échange, car nous pensons qu'il est important de pouvoir être averti précocement de toute menace d'accident. Dans ces conditions, la simple surveillance de l'aspect de l'enfant (et de l'aspect du sang retiré) renseigne facilement sur la façon dont l'opération est supportée. Au moindre doute, à la moindre modification, du faciès ou des réactions générales du bébé (apparition de cris pénibles), l'ET est ralentie, ou momentanément suspendue.

A l'inverse, les auteurs parisiens (DAVID, 125) ont recours systématiquement à une médication neuroplégique (5 mg de Largactil dans 5 cc de sérum physiologique en 5 injections régulièrement espacées au cours de l'ET) à laquelle ils attribuent une meilleure tolérance de l'échange.

C. *Les accidents de l'ET.*

WALKER (496) écrivait récemment que la cause de mort la plus fréquente, chez les enfants traités par ET, était l'ET elle-même, un tiers des décès survenant pendant l'intervention, et souvent sans explication. De même, on peut lire dans un article de WHEELER et AMBUEL (519) que « les chirurgiens d'enfants insistent sur le fait que l'ET est plus meurtrière qu'aucune intervention de chirurgie infantile (neuro-chirurgie exceptée) ».

Que faut-il penser de la nature et du mécanisme de ces accidents, et de leur fréquence ?

Certains ne posent guère de problèmes pathogéniques : ce sont les *accidents traumatiques ou infectieux* à porte d'entrée ombilicale. WALKER et MOLLISON (498) ont recensé les morts par MH survenues en Angleterre et au Pays de Galles en 1953 et 1955. Ils ont constaté que l'ET était à l'origine d'un grand nombre de ces décès, même chez des nouveau-nés dont l'état était très bon avant l'intervention. Ils sont dus à des fautes techniques : perforation de la veine ombilicale avec sang dans le péritoine, thrombophlébites ombilicales avec septicémie à staphylocoques. ANDREWS (19) rapporte également un cas de septicémie et péritonite à staphylocoques après trois ET. WIENER (525) tire argument de ces faits pour défendre avec énergie la pratique de l'ET par deux voies (artère radiale, veine saphène). En fait, de tels accidents doivent être évitables sans doute par l'administration systématique d'antibiotiques, (nous donnons systématiquement après l'ET 100 000 u. de pénicilline par kg de poids *per os* pendant trois jours), mais surtout par la centralisation du traitement de la MH Rh : WALKER et MOLLISON concluaient leur enquête en attirant l'attention sur le fait que l'ET est pratiquée dans un trop grand nombre d'hôpitaux : dans beaucoup de ceux-ci, le nombre de cas est trop limité pour que l'équipe médicale puisse acquérir une expérience suffisante. Notre statistique ne compte aucune fausse route, ni aucune complication infectieuse de l'ET. Par contre, nous avons eu l'occasion d'observer un accident de ce dernier type chez un enfant ayant subi

ailleurs une ET, et qui nous fut adressé au dix-septième jour pour anémie grave : cette observation illustre les difficultés à la fois diagnostiques et thérapeutiques qui peuvent se rencontrer sur le plan local. Aucun dépistage de l'immunisation maternelle n'avait été effectué, bien que la mère ait eu auparavant, après 3 enfants indemnes, un enfant ictérique et 4 mort-nés. L'enfant actuel, gravement anémique à la fin de la première semaine, fut groupé et trouvé Rh-positif comme sa mère. Sans qu'apparemment aucun diagnostic n'ait été porté, il subit une ET pratiquée avec du sang Rh-positif. Au dix-septième jour, il était adressé avec à nouveau un chiffre d'hématies à 1 million. Le test de Coombs était positif, et la mère était Rh-négatif, anti-Rh. Après une perfusion très lente de 200 cc de globules rouges Rh-négatif, suivie d'une amélioration spectaculaire, l'enfant mourut d'un abcès sous-phrénique et de multiples abcès pulmonaires, malgré la thérapeutique antibiotique instituée à l'entrée devant l'aspect infecté de l'ombilic.

Les *accidents hémorragiques*, relativement après transfusions massives (HOWLAND, 232 ; FRIESEN et NELSON, 180 ; SOULIER, 456) sont exceptionnels chez les nouveau-nés traités par ET. DAVID (125) a pourtant observé en 1957-1958 trois décès par hémorragies apparues secondairement à l'ET, et nous-même avons rencontré, avant l'utilisation systématique de la vitamine K₁ (avant janvier 1957) 3 syndromes hémorragiques après ET. Il y eut, vingt-quatre heures après l'échange, un purpura, un saignement prolongé aux points de piquûre, mais aussi une hémorragie intestinale suivie de mort brutale dans un tableau pouvant correspondre à une inondation cérébro-méningée (sans que l'autopsie ait pu être faite pour la vérifier). Chez l'adulte, les accidents hémorragiques après transfusions massives ont été attribués soit à l'hypocalcémie (SOULIER, 456), soit à la thrombopénie (KREVANS et JACKSON, 285), bien que les hémorragies puissent survenir en son absence (ZUCKER, 542), soit encore à la perte de la proaccélérine dans le sang conservé (CROSBY, 118).

Chez le nouveau-né, après ET, beaucoup d'auteurs ont été frappés par la diminution du chiffre des plaquettes (KREVANS

et JACKSON, 285 ; STEFANINI, 460 ; DE BRUIJNE et VAN CREVELD, 135 ; DESFORGES et O'CONNEL, 140), et nous avons pu la vérifier nous-même. Cependant, cette thrombopénie n'est pas suffisante pour expliquer, à elle seule, le saignement. Il faut tenir compte de l'hypoprothrombinémie et surtout de l'hypoproconvertinémie qui existent chez tout nouveau-né (LOELIGER et KOLLER, 325 ; VAN CREVELD, 483 ; PIGEAUD, 410), et qui sont exagérées par la MH (LACOMME, 289). Cet état se trouve être habituellement largement corrigé par l'effet compensateur d'une grande quantité de facteurs thromboplastiques d'origine placentaire, comme l'ont montré LARRIEU (296), puis MASURE (343). L'ET pourrait, dans ces conditions, avoir pour effet, d'une part la correction temporaire, pour vingt-quatre heures environ, de l'hypoprothrombinémie et de l'hypoproconvertinémie qui réapparaîtront bientôt, et d'autre part le drainage des facteurs compensateurs qui, jusque-là, protégeaient le nouveau-né.

Depuis 1957, tous les nouveau-nés traités par ET reçoivent systématiquement de la vitamine K₁, et aucune nouvelle manifestation hémorragique n'a été observée.

Si les accidents traumatiques, infectieux ou hémorragiques, demeurent exceptionnels, et sont facilement évitables et explicables, il n'en est pas de même des *morts subites*, ou des *collapsus graves*, qui peuvent survenir au cours ou à la fin de l'ET : WALKER (496) observe des incidents dans 50 % des cas, parmi lesquels 20 % revêtent un caractère inquiétant. Beaucoup d'auteurs ont publié des cas d'*accidents cardiaques* au cours de l'ET, en insistant sur leur caractère brutal et souvent inexplicable (JOOS, 254 ; WALKER et NELIGAN, 502 ; PEW, 406 ; BOLANDE, 54 ; TAYLOR, 474). En fait, chaque opérateur a eu, au cours d'une ET correctement conduite, l'occasion d'être alerté par la survenue d'un tableau de choc avec pâleur et cyanose (des téguments et du sang retiré), et... de se perdre en conjectures sur l'origine de cet accident. En pratique, il se peut qu'une injection supplémentaire de calcium soit susceptible de rétablir la situation, mais l'art en la matière nous paraît être de savoir s'arrêter à temps. La seule

succession de saignées et injections alternées ne peut-elle être rendue responsable de troubles circulatoires cérébraux, tels que spasmes à caractère brutal, spécialement chez les nouveau-nés qui ont souffert d'un certain degré d'anoxie néo-natale ? Nous avons déjà dit que nous redoutions plus l'ET chez ces enfants que dans les formes graves de la MH. Mais peut-être ces accidents ne sont-ils qu'une défaillance cardiaque ? La *surcharge* circulatoire peut être en cause, mais elle est évitable. Encore convient-il de souligner, avec NORMAN (390) la nécessité de mesurer très exactement les quantités injectées et soustraites : une erreur de 1 cc à chaque saignée peut aboutir à la fin de l'ET à un écart considérable.

Un facteur qui ne paraît pas avoir fait l'objet de nombreuses études est l'*hypothermie*, ou du moins le traumatisme que représente l'injection très près du cœur d'une grande quantité de sang à une température très souvent inférieure à 37°. MARTING et WAGONER (341) ont noté chez 21 enfants une chute de plusieurs degrés, après une ET faite avec du sang non réchauffé ; 4 de ces enfants manifestèrent un état de choc, qui fut mortel dans 2 cas. Chez un nouveau-né en collapsus, et qu'un début d'ET faite avec du sang froid n'améliorait pas, l'injection de 20 cc de sang réchauffé amena une amélioration très rapide. Il est intéressant de rapporter aussi l'observation de PEW (406) : cet auteur a observé un arrêt cardiaque, qui est survenu au moment de l'introduction d'un second flacon de sang, non réchauffé ; en pratiquant un massage du cœur, qui fut d'ailleurs couronné de succès, PEW constata que le cœur était froid, et que chaque nouvelle injection de sang le refroidissait et affaiblissait en même temps les contractions cardiaques. Les travaux expérimentaux de HOFF (223) et de DETERLING (142) ont montré que l'hypothermie peut entraîner une fibrillation ventriculaire lorsque la température générale descend au-dessous de 73° F, ou que la température au niveau des ventricules est inférieure à 50° F. Si l'animal est maintenu en alcalose par hyperventilation, la fibrillation ventriculaire ne se produit pas à cette température, mais l'acidose au contraire la favorise ; or le sang utilisé pour l'ET a un pH bas (6,2 en moyenne selon TAYLOR, 474). Il est donc possible que

du sang froid, injecté presque au contact de l'oreillette droite, puisse produire des troubles du rythme, comme le pense WHEELER (cité par MARTING, 341) ; aucune étude électrocardiographique n'a cependant été faite à notre connaissance, sur ce sujet.

En fait, il est possible que dans la plupart des cas, lorsqu'un accident se produit au cours de l'ET, il soit le résultat de plusieurs facteurs défavorables, dont chacun serait insuffisant à lui seul pour le provoquer : FIRT et HEJHAL (172) ont vérifié expérimentalement que les anémiques, les choqués, sont, d'une part beaucoup plus sensibles au citrate, et d'autre part l'éliminent beaucoup plus lentement ; de même, les enfants prématurés. Selon HOWLAND (231), l'hypothermie ralentit aussi l'élimination du citrate. Enfin, l'hypocalcémie sensibilise elle-même à l'hyperkaliémie.

Au total, la *mortalité peropératoire* atteignait 5 % pour MOLLISON en 1956 (363). WALKER (496) a observé 67 décès sur 652 enfants traités par ET (soit 7 % de mortalité globale) ; 20 décès étaient survenus au cours de l'ET, dont 16 sans cause évidente, et 4 par défaillance cardiaque ; mais ces accidents se situent surtout dans les premières années de l'exsanguinotransfusion. KELSALL, VOS et KIRK (270), sur une série de 110 ET assez récentes, ont observé 6 décès, dont un seul était imputable à l'ET.

Sur un total de 446 ET, nous comptons 14 morts survenues pendant ou à la fin de l'intervention, soit une mortalité peropératoire globale de 3 %. Mais l'analyse de ces cas montre tout d'abord que bien peu sont imputables à l'ET elle-même : il y eut en effet parmi eux trois triplés, prématurés, de 2 000 g, et dont quatre aînés étaient morts de MH Rh, trois enfants atteints d'ictère nucléaire, trois anasarques, et un enfant né par césarienne qui avait dû être ranimé avant l'échange. Les quatre autres accidents mortels peuvent être imputés à l'ET : deux enfants, anémiques à la naissance, sont morts sans doute par surcharge à une époque où les quantités retirées n'étaient pas supérieures aux quantités injectées ; un autre est mort au cours d'une ET pratiquée avec du sang conservé depuis

plus d'une semaine. Enfin, le quatrième accident concerne l'enfant dont nous avons déjà relaté l'observation : ayant un Rh et un test de Coombs positifs, il fut échangé d'urgence avec du sang Rh-négatif, alors qu'il s'agissait d'une MH Rh par anti-c.

D'autre part, comme ceux de WALKER, ces accidents sont survenus au cours des premières années de pratique de l'ET, pour la plupart : 50 % se situent avant 1954. Sur les 190 dernières exsanguino-transfusions (jusqu'en avril 1960), la mortalité peropératoire est nulle.

2. LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES A LA NAISSANCE.

Le problème thérapeutique à la naissance d'un nouveau-né atteint de MH Rh se résume, dans la très grande majorité des cas, à celui des indications de l'ET immédiate.

Un cas particulier est représenté pourtant par l'enfant né vivant en anasarque, ou dans un état très grave d'anémie et de défaillance cardiaque, faisant redouter une mort rapide, avant même que l'ET puisse être mise en œuvre. La première directive thérapeutique, sur laquelle ont insisté VAUGHAN (259, 487), WHEELER et AMBUEL (519) est de sectionner immédiatement le cordon, afin d'éviter que les contractions utérines ne poussent dans la circulation de l'enfant une certaine quantité de sang placentaire, qui risquerait d'aggraver l'hypertension veineuse et de précipiter la défaillance cardiaque. Non seulement cette transfusion de sang placentaire (dont le volume peut atteindre 100 cc et plus, selon DE MARSH, 138), doit être évitée, mais il est souvent indiqué, si l'état de l'enfant est précaire, de laisser saigner le cordon. DAVID (124) a insisté sur l'effet spectaculaire de la saignée dans les cas d'anasarque, où elle est parfois nécessaire pour que s'instaurent les premiers mouvements respiratoires. Cette amélioration immédiate se paie par une aggravation de l'anémie, et l'ET doit suivre dans les délais les plus brefs : faite avec du sang partiellement déplasmatisé, elle permettra de corriger l'anémie tout en achevant de normaliser la pression veineuse. Enfin, lorsqu'il

existe une ascite abondante, DAVID estime qu'il faut l'évacuer d'urgence ; VAUGHAN (487) considère qu'il s'agit là d'une indication exceptionnelle.

Dans la très grande majorité des cas, cependant, le tableau est moins dramatique, et il s'agit de poser les indications de l'ET précoce. C'est là un problème dont les solutions sont encore étonnamment diverses.

Jusqu'en 1954, nous avons pratiqué l'ET précoce chez tous les enfants nés avec un Rh et un Coombs positifs de mère anti-Rh. C'est encore une attitude défendue par quelques auteurs, qui la jugent prudente. Dans la mesure où l'enfant peut bénéficier de la surveillance efficace que constitue actuellement le contrôle de la bilirubinémie, cette attitude systématique n'est plus justifiée. Etant donné la fréquence des MH Rh qui sont aptes à guérir complètement de façon strictement spontanée, on ferait ainsi nombre d'ET inutiles.

Théoriquement, l'ET immédiate est indiquée :

- dans les cas où existe dès la naissance une anémie créant un risque vital à plus ou moins brève échéance (but curatif) ;
- dans les cas où, même en l'absence d'anémie précoce, l'hémolyse entraînera une hyperbilirubinémie des premiers jours, susceptible de faire apparaître un risque d'ictère nucléaire (but préventif).

S'il est facile de juger de la présence ou de l'absence d'une anémie, il est beaucoup plus difficile de prévoir quel sera secondairement le danger d'ictère nucléaire.

C'est ainsi que MOLLISON et CUTBUSH (365) n'ont d'abord considéré que le taux d'hémoglobine du sang cordonal. En 1949, ils réservaient l'ET aux seuls nouveau-nés dont l'hémoglobine du cordon était égale ou inférieure à 15 g. Par la suite, ils constatèrent la survenue d'ictères nucléaires chez les enfants non traités : chez 7 % des enfants à terme, chez 16 % des prématurés. WALKER et NELIGAN signalèrent même (502) un cas d'ictère nucléaire chez un enfant dont l'hémoglobine cordonale était à 17,7 g. En conséquence, en 1956, MOLLISON (363) élargissait ainsi ses indications : chez les enfants à Coombs

positif, l'ET était pratiquée dans l'une des conditions suivantes :

— Hémoglobine cordonale inférieure à 15 g chez l'enfant à terme ;

— Prématurité, quelle que soit l'hémoglobine (étant considéré comme prématuré tout enfant pesant moins que la moyenne ou né plus de deux à trois semaines avant le terme) ;

— Ictère dans les vingt-quatre premières heures.

Cette dernière condition tenait compte de l'importance de l'élévation précoce de la bilirubinémie, mais elle ne permettait pas l'ET immédiate à la naissance.

Pourtant, on connaissait chez l'enfant normal le rapport entre le taux cordonal de la bilirubine et son ascension ultérieure, et, en fait, dès 1949, PICKLES (407) avait déjà souligné, dans la maladie hémolytique, la valeur pronostique du taux de bilirubinémie cordonale. Pour cet auteur, un taux inférieur à 2,3 mg permettait l'abstention thérapeutique.

La bilirubinémie cordonale est nettement augmentée chez l'enfant atteint de MH Rh : sur 254 échantillons cordonaux, nous avons trouvé un taux moyen de 4,20 mg %, alors qu'il atteint à peine 2 mg chez l'enfant normal. Comme le signalait HSIA (234), des taux de 2 à 3 mg peuvent se rencontrer à la fois chez des enfants érythroblastiques et chez des enfants normaux (ce qui diminue la valeur diagnostique de la bilirubinémie cordonale). Est-ce que la prématurité abaisse le taux cordonal de l'enfant malade ? En classant comme prématurés les enfants nés par accouchement anticipé provoqué, ou spontanément mais pesant moins de 2 500 g, et comme enfants à terme ceux nés spontanément et pesant plus de 2 500 g, nous avons trouvé un taux moyen à 4,51 mg dans le premier groupe (prématurés), et à 3,63 dans le second. Mais ces chiffres n'ont guère de signification, car il est évident que parmi les premiers, il y a un plus grand nombre de cas correspondant à des immunités maternelles sévères.

De toutes façons, il existe un rapport étroit entre la bilirubinémie du cordon et son ascension ultérieure. On peut, sur une série, juger de cette ascension par le nombre des ET

de drainage qui ont été nécessaires pour la réduire. Bien qu'il y ait eu évidemment beaucoup plus d'ET précoces chez les enfants à bilirubinémie cordonale élevée que chez ceux où elle était basse, le nombre des ET de drainage secondairement nécessaires augmente parallèlement avec la bilirubinémie du cordon (tableau 22).

Bilirubine cordonale	Nombre de cas	Nombre d'enfants ayant eu :		
		l'ET précoce	1 ET de drainage	2 ET de drainage
1 à 3 mg	77	41 (54,5 %)	6 (8 %)	—
3 à 5 mg	77	66 (88,5 %)	12 (15,5 %)	2 (2,6 %)
5 à 8 mg	64	63 (98,4 %)	22 (34,3 %)	1 (1,6 %)
8 mg et plus	23	23 (100 %)	8 (34,8 %)	4 (17,4 %)

TABLEAU 22 : Relation entre le taux de bilirubine cordonale et le nombre d'ET.

Trois éléments, le taux de l'hémoglobine cordonale, celui de la bilirubine cordonale, et la prématurité, apparaissent donc susceptibles de guider la décision thérapeutique à la naissance. Mais bien d'autres ont été considérés.

Les *signes cliniques*, tout d'abord : en pratique, il se trouve qu'en leur présence les données cordonales sont toujours significativement modifiées, alors que leur absence immédiatement à la naissance n'est pas un gage de bénignité ultérieure.

Les *antécédents* ont une valeur indicative supplémentaire, en particulier chez un enfant apparemment peu atteint dont les aînés ont présenté une MH Rh à forme hyperbilirubinémique, ou même seulement un ictère physiologique intense.

Le *titre des anticorps maternels* dont on connaît les faiblesses en tant que guide du pronostic, est pourtant pris en considération par KELSALL et Vos (270) qui pratiquent l'ET précoce si ce titre (déterminé par Coombs indirect) excède 1/128, et s'abstiennent s'il est égal ou inférieur à 1/64.

Le taux du *pigment hème* dans le sang cordonal est peut-être un critère de valeur. En 1953, ABELSON et BOGGS (1) montraient par l'étude spectrophotométrique du plasma l'existence d'un pigment particulier à la MH, et qui serait un mélange d'hémoglobine, de méthémalbumine, et peut-être d'hématine ; ils mettaient en évidence une relation entre le taux de ce pigment hème, d'une part, la mortalité et l'incidence de l'ictère nucléaire, d'autre part. TUTTLE (477), en 1955, confirmait la présence du pigment hème dans le plasma des nouveau-nés atteints de MH. BOGGS et ABELSON (53) ont pu, en se basant sur les renseignements tirés de ce dosage, s'abstenir d'ET dans 30 % des cas, dont l'évolution devait confirmer la bénignité. Mais, pour des raisons techniques, ces auteurs sont les seuls à pratiquer systématiquement cet examen.

Les *autres examens de laboratoire* sont de moindre valeur :

— La numération globulaire, beaucoup moins précise que le dosage de l'hémoglobine, n'apporte aucun renseignement supplémentaire ; les taux d'érythroblastes et de réticulocytes ne sont reliés que de très loin à la gravité (WALKER, 496), il en est de même du temps de Quick, bien qu'il soit évidemment modifié dans les formes graves, et que LACOMME (289) l'ait proposé comme test complémentaire.

Ainsi, les critères de gravité à la naissance sont multiples : aucun d'eux n'ayant une valeur absolue, il n'est pas étonnant que chaque auteur, ou presque, ait codifié d'une façon différente les indications d'ET précoce. On peut citer par exemple celles de VAUGHAN (487), qui pratique l'ET lorsqu'il existe (outre le Coombs positif) :

- soit des signes cliniques ;
- soit un taux d'hémoglobine cordonale inférieur à 15 g ;
- soit un taux de bilirubine cordonale supérieur à 3,5 mg ;
- soit un état de prématurité ou des antécédents graves.

WHEELER et AMBUEL (519) exigent :

- soit des signes cliniques de gravité ;
- soit une hémoglobine cordonale inférieure à 11 g chez l'enfant à terme, à 14 g chez le prématuré ;
- soit une bilirubine cordonale supérieure à 4 mg.

WALKER (496) ne considère que les taux d'hémoglobine et de bilirubine cordonales, et décide de l'ET lorsqu'il trouve :

- soit un taux d'hémoglobine cordonale inférieur à 14,8 g ;
- soit un taux de bilirubine cordonale supérieur à 4 mg ;
- soit encore un taux d'hémoglobine compris entre 14,8 et 17,7 g, si le taux de bilirubine dépasse 2,8 mg.

En se basant sur l'analyse de 822 cas, WALKER estime que ces seules données cordonales permettent de reconnaître dès la naissance les 40 % de MH Rh qui sont destinés à guérir sans aucune thérapeutique (ni ET, ni transfusion).

Depuis 1954, nous avons tenté de sélectionner les cas devant subir une ET précoce. Dans une première période (183 MH Rh), nous avons réservé l'abstention — en croyant être prudents — aux seuls cas dans lesquels se trouvaient réunies les cinq conditions suivantes :

- Absence d'antécédents ;
- Absence de signes cliniques ;
- Signes sérologiques peu alarmants (titre d'anticorps maternel inférieur à 1/32) ;
- Enfin, assurance d'une surveillance ultérieure de la bilirubinémie.

Avec ces critères, nous n'avons eu que 14 % d'abstentions à la naissance, et, chez les enfants laissés ainsi sans traitement initial, nous avons dû une fois sur quatre mettre en œuvre secondairement une ET de drainage.

Dans une seconde période (64 MH Rh vues à la naissance), nous avons totalement abandonné les critères précédents pour les remplacer par ceux de WALKER. Le tableau 23 montre les résultats sur les deux périodes : ils consacrent la très nette supériorité des critères cordonaux.

Abstention basée sur	Nombre de MH Rh	Abstentions initiales à la naissance	Guérison sans aucun traitement ni initial, ni ultérieur		
			Nombre	% des MH Rh	% des abstentions initiales
Faisceau de critères	183	26 (14 %)	19	10 %	73 %
Données cordinales	64	21 (33 %)	20	31 %	95 %

TABLEAU 23 : Valeur des données cordinales
pour les indications de l'ET précoce.

Nous n'atteignons pas cependant 40 % de guérisons spontanées. Il est possible que ceci soit dû en partie à la large utilisation de l'accouchement anticipé provoqué : il est probable qu'un certain nombre d'enfants gravement atteints naissent vivants grâce à l'AAP, qui seraient éliminés par mort anténatale si cette mesure n'était pas mise en œuvre (ou seulement mise en œuvre, comme dans la série de WALKER, lorsqu'il existe un mort-né antérieur).

Actuellement, deux légères modifications aux critères cordonaux précédents nous paraissent pouvoir être envisagés.

D'une part, la fixation à 14,8 g du taux critique d'hémoglobine cordonale imposant l'ET nous paraît un peu sévère : un tel taux peut être trouvé chez un enfant normal (rappelons que le taux moyen est de 17 g chez l'enfant normal, et signalons que dans la MH Rh, nous trouvons des taux aussi bas que 5 g). Et que dire du chiffre de 17,7 g ? Décider de l'ET lorsque la bilirubine est entre 2,8 et 4 mg, si l'hémoglobine est entre 14,8 et 17,7 g revient en pratique à l'effectuer toutes les fois que la bilirubine dépasse 2,8 mg. Il est vraisemblable que les résultats seraient peu différents si les indications étaient : hémoglobine au-dessous de 14 g, ou bilirubine au-dessus de 3 mg. Il paraît un peu utopique de fixer des taux limite très précis, à la déci-

male près, parce que, sur une grande série, ce taux a été trouvé chez un seul enfant, qui, n'ayant pas été traité à la naissance, a dû l'être secondairement. Non seulement il convient de tenir compte de l'erreur de laboratoire, mais il faut aussi considérer que le taux d'hémoglobine, même cordonale, peut, dans quelques cas, ne pas être une mesure exacte du degré d'anémie : l'hémoglobine peut être augmentée chez un enfant anémique, lorsqu'est associée une anoxie néo-natale. Quant à la bilirubine cordonale, il est indispensable, si l'on veut l'obtenir avec précision, de la rechercher, non avec la micro-méthode qui sert habituellement aux dosages sur sang capillaire, mais en utilisant une plus grande quantité de sérum (JOUVENCEAUX et REVOL, 264).

D'autre part, on peut se demander si les critères doivent être les mêmes chez l'enfant à terme et chez l'enfant prématuré. La question concerne le taux cordonal de la bilirubine, qui, chez le prématuré, peut ne pas permettre une prévision exacte de l'évolution ultérieure de la bilirubinémie. En jugeant cette évolution par le nombre d'ET nécessaires, nous l'avons trouvée différente chez les prématurés et chez les enfants à terme ayant les mêmes bilirubinémies cordonales. Le nombre d'ET par enfant est plus grand chez les premiers que chez les seconds (tableau 24).

Bilirubinémie cordonale	non sélectionnés	Prématurés*	A terme**
1 à 3 mg	0,6	0,7	0,4
3 à 5 mg	1	1,1	1
5 à 8 mg	1,3	1,4	1,2
8 mg et plus	1,7	1,8	1,7

TABLEAU 24 : Nombre moyen d'ET par enfant.

* Prématurés = enfants nés par accouchement anticipé provoqué, ou nés spontanément et pesant moins de 2 500 g (149 enfants)

** A terme = enfants nés spontanément et pesant plus de 2 500 g (88 enfants).

La sélection des prématurés est certes critiquable : elle comprend tous les enfants nés par accouchement anticipé provoqué, et par conséquent un excès d'enfants gravement atteints de mères sévèrement immunisées. Pour des bilirubinémies entre 1 et 3 mg, on voit en effet qu'il y a moins d'abstentions initiales dans ce groupe des prématurés, parce que l'hémoglobine y était plus souvent basse. Cependant, ce que l'on attend de la bilirubinémie cordonale, c'est précisément de montrer, dans tous les cas, cette gravité, qu'elle soit immédiate ou surtout future.

Ainsi, il nous paraît hasardeux, malgré la valeur des critères cordonaux, de négliger complètement l'incidence de la prématurité.

En l'absence de sang du cordon (et en l'absence de signes cliniques impératifs), les indications deviennent difficiles, même si le prélèvement sanguin est fait dans la première heure. Si l'hémoglobine est trouvée basse, c'est un signe de gravité, mais elle peut être normale malgré une atteinte sévère (VAUGHAN, 487). Reste le taux de la bilirubinémie, jugé en fonction du nombre d'heures écoulées depuis la naissance. WALKER pratique l'ET immédiate si le taux en mg dépasse l'âge en heures. S'il est égal à la moitié de l'âge, l'indication dépend du contexte clinique. Mais l'ictère dans les vingt-quatre premières heures ne constitue pas à lui seul une indication, et WALKER donne 17 % de guérisons spontanées chez les enfants qui ont un ictère avant vingt-quatre heures.

Le cap des premières heures franchi, l'enfant, qu'il ait dû ou non être traité, se trouve à l'abri de l'anémie aiguë et, dans la grande majorité des cas, tout risque vital immédiat est écarté. Commence alors le problème de la surveillance.

CHAPITRE IV

PROBLÈMES POSÉS PAR LA SURVEILLANCE D'UN ENFANT ATTEINT DE MH Rh

Plus ou moins précocement après la naissance apparaît l'ictère, et d'autant plus précocement qu'il est destiné à devenir plus intense. Il peut être décelable dès la première demi-heure, surtout s'il est rendu plus évident par la pâleur. Plus souvent, son début se situe dans le cours du premier jour. Parfois il peut manquer dans les formes les plus bénignes, infracliniques en dépit de signes sérologiques nets. Il peut aussi ne pas être au premier plan dans les formes graves où, malgré la correction de l'anémie par l'ET précoce, le tableau peut rester inquiétant par la défaillance cardiaque et la cyanose : il est possible alors que l'on soit appelé à compléter l'ET initiale (qui a pu être limitée) et à utiliser l'hémisuccinate de cortisone ou la digitale.

Mais, dans la majorité des cas, et que l'enfant ait été ou non traité à la naissance, l'ictère est le signe essentiel. Bien qu'il ne représente pas un signe à caractère dramatique, et que sa survenue dans la période néo-natale soit encore volontiers considérée avec indulgence, il apporte avec lui un nouveau et redoutable danger, celui de l'ictère nucléaire. Parallèlement à l'ictère, on peut suivre au laboratoire l'ascension de la bilirubinémie.

Il est possible de se faire une idée de sa tendance ascendante spontanée dans la MH Rh non traitée par l'observation des taux trouvés chez les enfants vus avec plus ou moins de

retard après la naissance, parce qu'ayant échappé au dépistage prénatal.

La courbe de la figure 25 constitue une moyenne des taux initiaux que nous avons trouvés chez ces enfants en fonction de l'âge ; chaque point de la figure correspond à un enfant et représente le taux au premier examen. Bien entendu, une telle

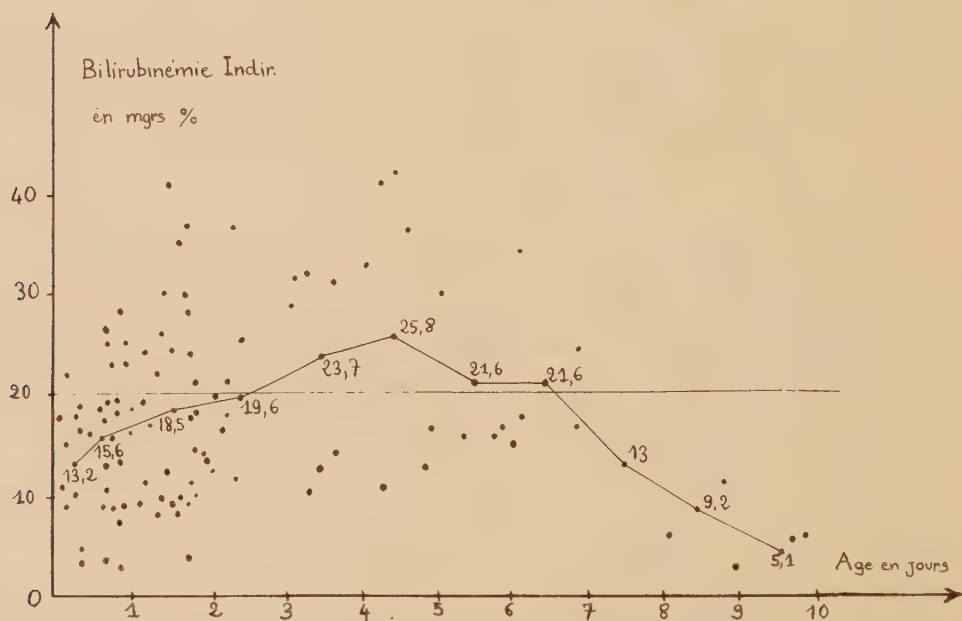


Fig. 25 : Evolution spontanée de la bilirubinémie indirecte dans la MH Rh.

courbe est faussée par le fait que dans les premières vingt-quatre heures, le mode de recrutement sur les signes cliniques conduit à une sélection des formes graves ; à l'inverse, il y a un excès de formes bénignes dans les cas qui ne sont dépistés qu'après quarante-huit heures. L'ascension de la courbe doit donc être trop rapide au début, et trop lente ensuite. Cependant, l'allure générale correspond bien à celle qu'on observe chez les enfants laissés sous surveillance après abstention initiale à la naissance : la bilirubinémie a tendance à s'élever très rapidement dans les vingt-quatre premières heures, un peu moins vite le

second jour, continue à ascensionner plus lentement le troisième, pour plafonner le quatrième et amorcer une descente qui devient franche le cinquième jour.

Mais ce n'est là que le schéma le plus général : la chute spontanée peut être plus précoce, mais aussi retardée, en particulier chez le prématuré. En effet, si la rapidité de l'ascension dépend de l'apport du pigment, donc de l'intensité du processus hémolytique, le moment où survient la descente dépend de son élimination, la bilirubinémie étant toujours étroitement liée aux deux mécanismes.

Chez les enfants traités, l'allure de la courbe d'hyperbilirubinémie n'est pas différente. Lorsque l'enfant a reçu une ET immédiate, il n'est pas à l'abri d'une ascension rapide et dangereuse, parfois telle qu'on est tenté de s'interroger sur l'efficacité de l'ET.

Comment expliquer l'hyperbilirubinémie après une ET qui, faite avec du sang Rh-négatif, a pourtant pratiquement négativé le Rh et le Coombs ?

— Il est certain, en premier lieu, que, même abondante, l'ET ne peut enlever tous les globules rouges Rh-positif circulants, encore moins tous les anticorps maternels, qui sont pour une part dans les espaces extra-vasculaires.

— Mais surtout, nombre d'hématies Rh-positif vouées à l'hémolyse échappent à l'échange sanguin parce qu'elles ont été retirées de la circulation par les organes chargés de leur destruction. L'hémolyse de la MH Rh n'est pas une hémolyse intra-vasculaire : on n'y trouve pas d'hémoglobine plasmatique, et les complications rénales y sont pratiquement inexistantes. De nombreux travaux expérimentaux ont montré la séquestration par la rate et le foie des hématies Rh-positif revêtues d'anticorps anti-Rh. MOLLISON (364) a injecté des hématies Rh-positif marquées à des sujets anti-Rh : si le taux des anticorps est égal ou supérieur à $1/32$, la demi-vie des globules injectés est de vingt minutes environ, et c'est essentiellement dans la rate qu'on peut les suivre. JANDL et al. (244) ont injecté des globules marqués sensibilisés *in vitro* par de puissants sérums anti-Rh incomplets : ils sont rapidement et presque complètement séquestrés par la rate des sujets nor-

maux. JANDL et KAPLAN (245) ont rendu passivement anti-D des volontaires D-négatif par injection de sérums anti-D en quantité variable, et ont alors étudié les résultats de l'injection de quantités variables de globules D-positif marqués. Une immunisation passive avec des anticorps anti-D incomplets entraîne, si elle est faible, une séquestration splénique des hématies incompatibles injectées, et si elle est forte, une séquestration surtout hépatique. Ce n'est que dans les expériences utilisant de très forts anticorps complets (qui ne sont pas ceux présents chez le nouveau-né atteint de MH Rh) qu'on peut observer la lyse intra-vasculaire.

On peut donc facilement imaginer que la grosse rate de la MH Rh, bourrée d'hématies en voie de destruction, constitue une source de bilirubine inaccessible à l'ET.

Par ailleurs, il existe un doute quant à la survie, chez l'enfant atteint de MH Rh, des hématies Rh-négatif elles-mêmes. KRIVIT (286) a montré qu'elles étaient plus rapidement détruites que chez l'enfant normal ; pour GIBLETT (194, cité par DAVID, 125), cette destruction serait trois fois plus rapide. Peut-être les moyens de conservation du sang utilisé, son réchauffement, les grosses quantités injectées, la durée de l'intervention, l'utilisation d'une seringue, d'un filtre, de tubulures de divers calibres, sont-ils autant de facteurs susceptibles d'écourter la survie d'une partie des hématies transfusées ? Sans doute n'a-t-on pas attaché jusque-là assez d'importance au traumatisme mécanique infligé aux hématies.

Quoi qu'il en soit, l'ET précoce, même réalisée dans les meilleures conditions, ne donne pas d'assurance contre l'hyperbilirubinémie, pas plus que l'absence de tout signe clinique à la naissance. Le contexte clinique ne permet, ni une bonne prévision de l'ictère, ni, lorsque celui-ci est apparu, une estimation exacte de sa gravité. Celle-ci — la menace d'ictère nucléaire — dépend essentiellement de son intensité. C'est dire l'importance que prend le contrôle attentif du taux de la bilirubine dans les jours qui suivent la naissance. Cependant, si ce contrôle résume en pratique l'essentiel de la surveillance des premiers jours, bien des problèmes, pathogéniques et thérapeutiques, restent posés par l'ictère nucléaire.

I. — L'ICTÈRE NUCLÉAIRE

Dès l'origine, la coloration jaune des noyaux gris centraux servit de base anatomique au syndrome (ORTH, 397 ; SCHMORL, 445). Pourtant, le premier problème que pose l'ictère nucléaire (IN) est sa définition.

En 1952, BERTRAND et BESSIS (40) définissaient l'IN « anatomiquement par l'ensemble des lésions nerveuses, et cliniquement par l'ensemble des manifestations pathologiques, neurologiques ou psychiques, qui accompagnent ou qui suivent la maladie hémolytique du nouveau-né ».

Une telle définition ne peut plus être admise actuellement ; en effet, elle est à la fois trop large, car elle englobe des « signes encéphalitiques diffus », sans aucun caractère spécifique, et trop restrictive, car elle exclut les IN sans incompatibilité sanguine, dont l'existence est aujourd'hui bien connue.

Il faut donc conserver au terme d'IN sa signification littérale, et le définir comme une atteinte cérébrale caractérisée, anatomiquement, par la pigmentation jaune des noyaux gris centraux, cliniquement avant tout par des signes d'hypertonie, évolutivement enfin par l'alternative mort ou séquelles. DAY (133) donne la définition suivante : « l'IN est un état caractérisé par un ictère des téguments et une coloration jaune des noyaux gris centraux, accompagné pendant la vie par des signes de dysfonctionnement du système nerveux central ». Toute la question est évidemment de rapporter pendant la vie les signes de disfonctionnement du système nerveux central qui peuvent être observés à une coloration jaune des noyaux gris centraux.

Le signe le plus caractéristique est l'hypertonie, souvent précédée par une phase de torpeur qui, elle, n'a rien de spécifique. Cette hypertonie est d'abord localisée aux muscles de la nuque, entraînant le rejet de la tête en arrière, avant de se généraliser et de créer l'opisthotonos. Mais elle peut ne pas être permanente, n'apparaissant que par paroxysmes, souvent déclenchés par l'examen. Les autres signes sont contingents, et n'ont de valeur qu'associés à l'hypertonie. Les mouvements

athétosiques sont importants (LACOMME, 294), mais doivent être recherchés par une surveillance attentive. Le réflexe de Moro peut être, au début, prolongé ou spastique, plus tard il est souvent aboli, de même que le réflexe de succion. Le tableau complet comprendrait encore des modifications du cri, qui devient pénible, des signes oculaires (yeux de poupée », « soleil couchant »), surtout des troubles respiratoires qui annoncent l'issue fatale (bradypnée, gasping, cyanose, hémorragies pulmonaires terminales).

50 % des malades meurent rapidement (HSIA, 234), l'âge moyen de la mort étant le quatrième jour (DAY, 133). Sinon, l'enfant paraîtra guérir dans les semaines suivantes, jusqu'au moment où, beaucoup plus tard, les séquelles neuro-psychiques deviendront manifestes (troubles moteurs, arriération mentale, surdité).

Ainsi cliniquement limité, l'IN ne pose généralement pas de problèmes diagnostiques. Cependant, la question des formes frustes, l'hypertonie pouvant être discrète et passagère, est difficile.

Beaucoup plus complexes cependant sont les problèmes pathogéniques.

1. PROBLÈMES PATHOGÉNIQUES.

CLAIREAUX (164) a montré que le pigment qui colore en jaune une partie du cerveau — pigment déjà identifié par ORTH (397) comme un pigment biliaire — est la bilirubine non conjuguée (indirecte).

Ce fait étant acquis, deux théories se sont opposées : la première considérant la pigmentation comme un phénomène secondaire à une lésion primitive du tissu nerveux, la seconde faisant de la bilirubine l'agent toxique directement responsable de cette lésion.

A. *Théorie de l'imprégnation secondaire par la bilirubine.*

L'extrême rareté de l'imprégnation biliaire du cerveau chez l'adulte, même au cours de bilirubinémies élevées, et la très

grande place qu'occupe la MH Rh comme cause possible d'IN, devaient naturellement faire soupçonner d'autres responsables que la bilirubine.

WIENER (526) attribuait la lésion initiale de l'IN à l'agglutination intra-vasculaire des globules rouges de l'enfant par les anticorps anti-Rh, qui produiraient de multiples petits thrombi responsables des lésions. Mais l'examen histologiques *post-mortem* n'a jamais pu prouver l'existence de tels embols.

L'action directe des anticorps sur les cellules nerveuses, faisant de l'érythroblastose du nouveau-né une maladie « cyto toxique », et non pas seulement hémolytique a été soupçonnée dès que le rôle du conflit materno-fœtal fut établi. Elle fut défendue plus récemment par MOULINIER (374) et par HUBINONT, (238). Une telle théorie implique la présence de l'antigène Rh sur des cellules autres que les hématies. Effectivement, BOORMAN et DODD (58) ont cru démontrer l'antigène Rh sur des cellules provenant du foie, de la rate, des reins, du cœur, du cerveau, et leurs travaux ont été confirmés par ceux de BRADING et WALSH (68) ; mais ces résultats ne sont pas convaincants, car ils ont pu être faussés par la présence de traces infimes de sang dans les tissus étudiés, et n'ont pas pu être reproduits. Cette théorie pathogénique a pour conséquence thérapeutique l'emploi de sang Rh-positif pour l'ET, jusqu'à la négativation du test de Coombs, afin de dériver les anticorps sur les globules rouges, et d'éviter leur fixation sur les cellules nerveuses et hépatiques.

Se basant sur le fait que les lésions anoxiques ont la même topographie que celles de l'IN et le même aspect histologique, plusieurs auteurs ont conclu que la cause initiale de l'IN était l'anoxie cérébrale (MERIWETHER, 351 ; GOVAN et SCOTT, 198). Celle-ci peut elle-même être causée chez le nouveau-né soit par une anémie intense (dans la MH Rh), soit par l'asphyxie de l'enfant au cours de l'accouchement (particulièrement chez le prématuré né cyanosé ou en état de mort apparente après des difficultés obstétricales). CROSSE (119) a souligné le rôle favorisant de l'anoxie dans la genèse de l'IN du prématuré, et note sa plus grande fréquence chez le jumeau né le deuxième. Cependant, dans la maladie hémolytique, nous savons que l'IN

n'est pas l'apanage des formes anémiques, et nous avons vu qu'en dehors de la MH Rh, l'anoxie néo-natale exagère l'hyperbilirubinémie physiologique. Enfin, si les lésions de l'IN ont une topographie qui reproduit celle des lésions anoxiques, il faut noter que l'on retrouve cette même localisation au cours de l'intoxication par l'oxyde de carbone (COURVILLE, 111), par le manganèse (MELLA, 347), et par le cuivre dans la maladie de Wilson.

Enfin, l'hypoglycémie a été incriminée à l'origine de l'IN (GERRARD, 192), et on l'a interprétée aussi comme une encéphalopathie d'origine hépatique (NESTEL, 388) par analogie avec la maladie de Wilson, et avec les signes nerveux de l'ictère grave chez l'adulte.

B. *Théorie d'une action toxique directe de la bilirubine.*

L'hypothèse pathogénique qui attribue l'ictère nucléaire à l'action toxique directe de la bilirubine réunit en sa faveur un grand nombre d'arguments :

— Arguments cliniques et biologiques, basés sur la relation entre ictère cutané et IN, et plus précisément, entre hyperbilirubinémie non conjuguée et IN ;

— Arguments expérimentaux basés sur la mise en évidence, *in vivo* et *in vitro*, de la toxicité de la bilirubine indirecte.

a) *La relation entre IN et hyperbilirubinémie non conjuguée.*

De nombreux auteurs ont vu la relation étroite qui existe entre l'intensité de l'ictère cutané et l'incidence de l'IN (en particulier VAUGHAN, ALLEN et DIAMOND, 488, 12, 149). Il n'y a pas d'IN dans les MH Rh graves avec titre d'anticorps élevé chez la mère et anémie marquée chez l'enfant, lorsque l'ictère est absent ou léger. DAY et HAINES (132) ont étudié le quotient intellectuel des enfants dont la MH Rh avait été insuffisamment traitée : la diminution trouvée chez certains d'entre eux était reliée à l'intensité de l'ictère survenu après la naissance, mais non avec le titre des anticorps maternels.

Les premiers, MOLLISON et CUTBUSH, en 1949 (365, 367), constatèrent que l'apparition de l'IN était liée au degré de

l'hyperbilirubinémie. HSIA et al. (234) devaient ensuite préciser cette relation par l'observation de 229 cas de MH Rh. Dans cette série, la fréquence de l'IN fut de 18 % chez les enfants dont la bilirubinémie maxima trouvée était comprise entre 16 et 30 mg, de 50 % lorsqu'elle dépassait 30 mg, de 3 % lorsqu'elle était entre 6 et 15 mg, ces chiffres étant les taux maxima trouvés, mais non les taux les plus élevés réellement atteints, car la bilirubinémie ne fut pas dosée régulièrement toutes les vingt-quatre heures, et parfois seulement le premier jour.

Si la MH Rh, avant qu'elle ne soit efficacement traitée, était la grande cause d'IN, c'est aussi chez elle que l'hyperbilirubinémie néo-natale tend à atteindre ses taux les plus considérables. En l'absence de traitement, l'IN survient dans 20 % des cas environ, — au moins 15 % dit HSIA (234). LITCHFIELD (324), DIAMOND (149), CLAIREAUX (103), VAUGHAN (488) ont constaté un net excès de garçons parmi les enfants atteints, sans qu'il soit clairement établi si les garçons développent des bilirubinémies plus élevées que les filles, ou s'ils sont plus sensibles à l'action de la bilirubine.

Mais l'IN n'est pas l'apanage de la MH Rh, et on le retrouve dans les autres hyperbilirubinémies indirectes néo-natales. Sa fréquence n'est pas négligeable dans la MH ABO, et il a été signalé dans des MH dues aux facteurs Kell, S. et M. Les premières observations suggérant que l'IN peut survenir en dehors de toute incompatibilité sanguine ont été apportées par FORSTER, (175) et par DIAMOND (144). Mais l'IN dû à la prématurité est surtout connu depuis 1950, grâce aux publications de AIDIN (5), de ZUELZER et MUDGETT (544). De nombreux travaux lui ont été consacrés par la suite, en particulier ceux de GOVAN et SCOTT (198) (qui attribuent cette complication à l'anoxie néo-natale), de CROSSE et MEYER (119), et, en France, de SACREZ (435), de KOUPERNIK et BUHOT (283), de ROSSIER et MICHELIN (432). Il s'agit d'une complication relativement fréquente de la prématurité : sa fréquence chez les prématurés autopsiés varie, selon les statistiques, de 2 % (ROSSIER et MICHELIN) à 16 % (AIDIN et CORNER, 5). Chez les prématurés qui présentent ultérieurement des séquelles neurologiques ou psychiques (25 % des prématurés, selon

Knobloch, 281), il est probable que l'IN est en cause dans un certain nombre de cas.

Si l'on n'est pas surpris de rencontrer l'IN au cours de l'ictère du prématuré (particulièrement lorsque s'ajoutent à la prématurité d'autres facteurs d'hyperbilirubinémie tels que l'administration d'analogues de la vitamine K), sa présence dans l'ictère familial non hémolytique de CRIGLER-NAJJAR est une preuve plus convaincante encore du rôle joué par la bilirubine indirecte. Exceptionnellement, une hyperbilirubinémie néo-natale peut être due à une hémolyse d'une autre cause que l'incompatibilité sanguine fœto-maternelle : il existe des sphérocytoses héréditaires qui se manifestent dès la naissance par un ictère intense, et, là encore, l'IN y a été décrit par BETKE (45), par BURMAN (79), par RODDY (427).

Quelle que soit la cause de l'ictère néo-natal, le moment où survient l'IN correspond à celui où la bilirubinémie est la plus élevée. Dans la MH Rh, l'IN survient entre deux et cinq jours, alors que l'IN du prématuré sans incompatibilité sanguine se voit entre le quatrième et le dixième jour (CROSSE, 119).

Enfin, la plus belle démonstration de la responsabilité de l'hyperbilirubinémie à l'origine de l'IN est la quasi disparition de cette redoutable affection lorsque l'on parvient à maintenir la bilirubine non conjuguée à un taux inférieur à 20 mg. Nous avons été les premiers en France à pouvoir nous en convaincre (REVOL et JOUVENCEAUX, 420).

b) *La toxicité de la bilirubine.*

La toxicité de la bilirubine a d'abord été testée *in vivo* chez l'animal. Après les premiers essais réalisés avec des injections de bile (FRÖLICH, 181 ; METTLER, 352), KUSTER et KRINGS (287) injectèrent des solutions concentrées de bilirubine indirecte dans la carotide du lapin, et obtinrent des convulsions suivies de mort. WATERS et BRITTON (510) utilisèrent la voie intra péritonéale chez le rat nouveau-né : ils constatèrent dans quelques cas une pigmentation jaune du cerveau, mais la localisation en était différente de celle de l'IN. Aucune pigmentation n'était obtenue chez le rat adulte. DAY et JOHNSON

(133), que ce soit chez le rat adulte ou nouveau-né, ne sont pas parvenus à réaliser l'IN par injection de bilirubine indirecte. Ils se sont heurtés à l'impossibilité de produire des hyperbilirubinémies très élevées : l'injection intrapéritonéale ou sous-cutanée ne permettait pas d'amener la bilirubine au-dessus de 8 mg, et les injections intraveineuses de solutions concentrées provoquaient la mort de l'animal par choc et hémorragie. Jusqu'à présent, il n'a donc pas été possible de reproduire expérimentalement un véritable IN.

Nous avons vu qu'il existe par contre un ictère héréditaire (une hyperbilirubinémie indirecte constitutionnelle élevée) dans la lignée de rats décrite par GUNN, qui constitue une réplique parfaite de la maladie de Crigler et Najjar, et se complique dans plus de la moitié des cas d'un IN très comparable à celui de l'espèce humaine, du point de vue clinique et anatomique. Cette souche de rats constitue un matériel expérimental précieux.

La toxicité *in vitro* de la bilirubine fut d'abord mise en évidence par DAY (129), qui montra en 1953 qu'elle réduisait de 25 à 35 % la fixation d'oxygène par les tissus frais (cerveau et diaphragme du rat). L'hématine et la mésobilirubine ont une action semblable (DAY, 130). Cette action peut être inhibée par l'addition de cytochrome C, de bleu de méthylène, ou par oxydation de la bilirubine (DAY, 131). ZETTERSTROM et ERNSTER (541) estiment que, dans l'IN, la bilirubine agit, non seulement en déprimant la fixation d'O₂ par les cellules cérébrales, mais aussi en empêchant la phosphorylation oxydative, cette dernière action n'étant pas inhibée par l'addition du cytochrome C : celui-ci est en effet incapable de prévenir l'IN. Pour BOWEN et WATERS (65), c'est par inhibition du nucléotide-pyridine que la bilirubine diminuerait le métabolisme du cerveau aérobie.

On peut conclure à la toxicité de la bilirubine pour le tissu cérébral et, malgré l'absence d'une reproduction expérimentale exacte, à son rôle essentiel dans la pathogénie de l'IN. Pourtant, il reste encore à expliquer pourquoi certains enfants ne développent pas d'IN en dépit d'une bilirubinémie à plus de 30 mg, alors que chez d'autres, la complication nerveuse

survient à un taux nettement plus bas. L'accord n'est même pas complètement réalisé sur le chiffre critique au-dessous duquel on est à l'abri des signes neurologiques. Pour la majorité des auteurs, et à la suite de HSIA, GELLIS et DIAMOND (234, 7), c'est 20 mg pour 100 cc de sérum. Mais CROSSE (119) et MEYER (353) estiment que 18 mg est un chiffre plus sûr, chez le prématuré surtout, tandis que WALKER (496) ne décide l'ET de drainage qu'à 25 mg.

Il faudrait sans doute ouvrir ici une parenthèse à propos des différentes méthodes utilisables pour le dosage de la bilirubinémie. Il y a là un problème de biochimie dont les solutions actuelles sont loin de pouvoir être considérées comme parfaites. Cependant, en pratique, et en ce qui concerne la surveillance de l'ictère néo-natal, la presque totalité des auteurs utilisent la diazo-réaction avec lecture photométrique, qui est rapide, d'une précision suffisante, et qui permet de reconnaître au passage (sinon d'en donner une valeur absolue toujours exacte) l'éventuelle présence de la bilirubine directe. Les techniques varient avec le solvant permettant la « libération » de la bilirubine indirecte et, ce qui est beaucoup plus grave, avec la préparation de la solution étalon. Le fait qu'il est commode, pour une surveillance quotidienne du nouveau-né, d'obtenir de petits échantillons de sang capillaire prélevés par scarification cutanée au talon, oblige à recourir à une micro-méthode (ce qui est sans inconvénient pour la précision étant donné les taux élevés observés) : nous avons décrit par ailleurs (JOUVENCEAUX et REVOL, 264) la technique que nous utilisons depuis huit ans, et qui nous a toujours donné des résultats reproductibles aussi bien que superposables à ceux des autres auteurs.

Dans ces conditions, et lorsqu'on est appelé à voir des enfants tardivement, il est facile de se persuader qu'un même taux de bilirubinémie peut ne pas présenter le même danger d'un nouveau-né à l'autre. Aussi bien, dans la maladie de Crigler et Najjar, CHILDS et NAJJAR (94) ont décrit, parmi les enfants atteints, deux enfants qui, à 2 et 5 ans, avaient apparemment échappé à l'IN, malgré une hyperbilirubinémie élevée depuis les premiers jours. L'observation de ROSENTHAL

(297) concerne un enfant qui supporta sans dommage jusqu'à 3 ans une hyperbilirubinémie considérable, puis présenta à ce moment, sans cause décelable, des signes d'atteinte nucléaire. Inversement, l'IN a pu être incidemment rencontré chez des nouveau-nés, spécialement des prématurés, ayant une bilirubinémie relativement basse (HARRIS et al., 214) (MEYER, 353).

De tels faits démontrent l'existence de facteurs intervenant pour modifier le rôle joué par l'hyperbilirubinémie.

La présence de pigments nocifs autres que la bilirubine non conjuguée doit d'abord être considérée. ABELSON et BOGGS (2) pensent que le pigment hème est toxique pour le système nerveux. Cette hypothèse est confirmée par les travaux de DAY (130), qui ont montré que l'hématine et la mésobilirubine réduisent *in vitro* la fixation d'oxygène par le tissu cérébral. Par contre, la bilirubine conjuguée, éventuellement trouvée dans les formes compliquées de cholostase, n'est pas dangereuse, et l'IN n'apparaît pas malgré la persistance souvent prolongée de taux élevés de bilirubine directe.

Mais l'essentiel du problème est sans doute le mécanisme du passage de la bilirubine du sang au cerveau, et la question de la « barrière » hémocérébrale.

c) *La perméabilité du cerveau à la bilirubine.*

Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux s'opposent à l'accès au cerveau des substances véhiculées par le sang (ROBERTS, 424), d'où la notion d'une « barrière hémocérébrale » qui existe chez tous les vertébrés et qui persiste pendant une heure environ après la mort. Des substances peuvent aussi passer du sang dans le L C R, et de là dans le cerveau, mais elles sont arrêtées par la « barrière hémoméningée » dont l'existence est rendue évidente par l'énorme différence entre les taux de protéines dans le plasma et dans le L.C.R., et par les travaux expérimentaux. Il est beaucoup plus facile d'étudier le passage sang-L C R que le passage direct sang-cerveau, puisque, dans le premier cas, les substances peuvent être dosées dans les deux liquides, l'étude pouvant être réalisée

in vivo et s'étendre à l'homme. On peut penser que les mêmes influences interviennent sur l'efficacité des deux barrières.

L'âge apparaît comme un premier facteur important. La différence des résultats obtenus chez l'adulte et chez le nouveau-né a été mise en évidence par BEHNSEN (37) chez la souris avec le bleu trypan, par STERN et PEYROT (467) chez la souris, le rat, le lapin, le chien, le chat, par BAKAY (29) chez le lapin avec le P^{32} , et par WATERS (510) chez le rat avec la bilirubine. En ce qui concerne la bilirubine, une très petite quantité seulement de pigment passe au cours de l'ictère du sang dans le L.C.R., que ce soit chez l'adulte (AMATUZIO, 16) ou chez le nouveau-né atteint de MH (STEMPFEL et ZETTERSTROM (462). Apparemment, il n'y a pas de corrélation entre la bilirubinémie et le taux dans le L.C.R. (MEYER, 353). Cependant, NASRALLA et coll. (385) ont trouvé que le rapport $\frac{\text{bilirubine du sérum}}{\text{bilirubine du L C R}}$ était voisin de 100 chez l'adulte et le grand

enfant. Chez le nouveau-né normal, et aussi bien chez le nouveau-né atteint de MH Rh, ce rapport est nettement moindre : il diminue d'une part avec le nombre de jours séparant de la naissance, et d'autre part avec le poids de l'enfant. Il y a donc une augmentation de la perméabilité à la bilirubine chez le nouveau-né, et spécialement chez le nouveau-né prématuré.

L'influence de l'anoxie a été étudiée par GRONTOFT (204) qui a montré avec le bleu trypan chez le fœtus humain le rôle déterminant des lésions anoxiques préalables.

Certaines drogues sont également susceptibles d'augmenter la perméabilité soit des méninges, soit du cerveau, à la bilirubine. ERNSTER et al. (164) ont montré que l'injection de *p. chloromercuriborate* dans la grande citerne cérébrale du lapin réduisait de façon considérable l'efficacité de la barrière hémoméningée vis-à-vis de la bilirubine injectée par voie intraveineuse.

L'acide glycuronique (ou le glycuronate de sodium) qui, comme nous le verrons, a été proposé comme traitement de l'hyperbilirubinémie, pourrait agir de même : JOHNSON et DAY (252) l'ont administré à 5 jeunes rats de la souche Gunn

et ont constaté que la bilirubinémie était abaissée, mais que néanmoins l'IN apparaissait et semblait même être spécialement intense. Des biopsies de tissu adipeux montraient une augmentation de la coloration jaune. Il semble donc que l'acide glycuronique favorise la diffusion du pigment du sang vers les tissus, et vers le cerveau en particulier. La même action est attribuée à *certaines sulfamides* : en 1956, SILVERMAN (453) rapportait une épidémie d'IN dans une crèche de prématurés, peu après l'institution d'un traitement prophylactique systématique associant pénicilline et sulfisoxazole (gantrisine). HARRIS (214) a trouvé que chez les prématurés, la gantrisine et la sulfadiazine abaissaient d'un tiers la bilirubinémie, et qu'ainsi pouvaient survenir des IN associés à des taux de bilirubine plasmatique relativement bas. L'expérimentation chez les rats de la souche de Gunn a été faite par JOHNSON et DAY (252) : alors que les deux sulfamides précédents abaissaient de 30 % la bilirubinémie chez les 36 rats traités, il n'y eut qu'un seul survivant. Les autopsies montraient une coloration jaune particulièrement intense du cerveau et du tissu adipeux. Enfin, ODELL (392) a montré *in vitro* que l'addition de sulfamides à des sérums contenant des taux élevés de bilirubine en augmentait la faculté de diffusion, la bilirubine devenant ultra-filtrable et dialysable. Les sulfamides pourraient déplacer la bilirubine de ses liaisons sur les protéines du sérum, et favoriser ainsi sa diffusion.

Ceci nous amène à considérer le *parallélisme entre taux de bilirubine et taux de protéines*. STEMPFEL et ZETTERSTROM (462) ont montré en 1955 que la concentration de la bilirubine dans le L C R est fonction de la concentration du L C R en protéines, plus que du taux de la bilirubinémie. LEE et HSIA, en 1959 (306), ont confirmé chez le lapin que dans le L C R les taux de bilirubine et de protéines s'élèvent parallèlement lorsque le poids des jeunes animaux diminue ou lorsque l'on injecte le p-chloromercuriborate. Il est possible que les mêmes causes qui augmentent la perméabilité de la barrière hémoméningée aux protéines soient aussi celles qui augmentent sa perméabilité à la bilirubine. Mais, connaissant l'avidité de la bilirubine pour la sérum-albumine, on peut penser également

que la répartition du pigment suit celle des protéines. En 1954, LATHE (108) a suggéré que le passage de la bilirubine du sang dans les tissus pouvait dépendre du taux de protéines du plasma : si la bilirubine a saturé les albumines plasmatiques, elle se fixerait sur les albumines tissulaires. Le fait que la répartition de la bilirubine puisse ainsi dépendre du rapport des concentrations en protéines dans le plasma et dans les tissus a conduit, comme nous allons le voir, à l'utilisation d'un sérum hyperalbumineux pour l'ET de drainage.

2. PROBLÈMES THÉRAPEUTIQUES.

Puisqu'il s'agit d'une lésion anatomique irréversible, le traitement de l'IN doit être préventif.

Le premier moyen efficace utilisé pour prévenir l'apparition de l'IN a été l'ET faite dans les toutes premières heures après la naissance. Comme l'a montré la statistique de MOLLISON et WALKER (370), l'ET précoce a permis de diminuer nettement la mortalité de la MH Rh, la réduction de la fréquence de l'IN étant pour une bonne part dans cette diminution (ARMITAGE et MOLLISON, 23).

Pourtant, l'IN était loin d'avoir disparu, et la véritable solution du problème n'apparut que lorsque les auteurs américains (12, 488, 234) eurent montré que l'IN n'avait pratiquement aucune chance de survenir si la bilirubinémie était maintenue au-dessous de 20 mg. La surveillance quotidienne (voire biquotidienne) de la bilirubinémie, et son maintien au-dessous de 20 mg, devint alors l'objectif essentiel du traitement de la MH Rh dans les premiers jours, qu'il y ait eu ou non ET précoce à la naissance. Pour parvenir à ce but, il faut souvent ne pas attendre que le chiffre dangereux soit atteint (ou... dépassé), et prévoir l'ascension de la bilirubinémie en fonction de son évolution habituelle, d'autant plus ascendante que la naissance est plus proche, stabilisée vers le quatrième jour, mais prolongée chez le prématuré. C'est dire qu'un taux est jugé différemment selon l'âge auquel il correspond.

Lorsqu'il y a eu ET précoce à la naissance, avec quelle fréquence est-on amené à réintervenir pour abaisser une hyperbilirubinémie menaçante ? Pour WALKER (496), la répétition de l'ET est nécessaire dans 10 % des MH Rh (ce qui doit représenter 17 % des cas traités initialement), et elle est plus fréquente chez les enfants nés par accouchement provoqué. DAVID (125) renouvelle l'ET dans 40 % des cas traités, et fait jusqu'à 6 ou 7 ET chez le même enfant. Nous-même, parmi les enfants vus et traités à la naissance (dont nombreux sont ceux nés par accouchement provoqué), nous avons dû répéter l'ET dans 24 % des cas : dans 20 %, une seule fois, dans 4 % deux fois. Très récemment, deux enfants ont dû subir 3 ET de drainage (4 ET au total).

En fait, il est des cas — et sur de grandes séries tous les auteurs en ont rencontré — où il est bien difficile, sinon impossible, de maintenir la bilirubinémie au-dessous de 20 mg. Cela tient sans doute à la fois à l'inefficacité complète de l'élimination chez certains enfants, et à l'inefficacité relative de notre intervention. La réalisation de l'ET de drainage est encore moins bien codifiée que celle de l'ET précoce ; les deux sont souvent confondues. Il nous faut maintenant préciser comment elle parvient à abaisser l'hyperbilirubinémie, et, en fin de compte, à transformer les résultats thérapeutiques.

a) *L'ET de drainage.*

Si l'échange globulaire réalisé par l'ET précoce se heurtait à la séquestration splénique des hématies de l'enfant les plus compromises, la présence d'une grande quantité de bilirubine en dehors du sang constitue pour l'efficacité de l'ET de drainage un obstacle majeur. On est mal renseigné sur l'existence éventuelle d'une bilirubine intra-cellulaire, mais il est hors de doute que la bilirubine des espaces interstitiels est très importante. On peut imaginer que l'espace de diffusion de la bilirubine est calqué sur l'espace de répartition de l'albumine, et GITLIN (196) a montré que l'albumine extra-vasculaire est égale à la moitié au moins de celle du plasma. Cependant, en ce qui concerne la bilirubine, les quantités extra-vasculaires

doivent dépasser très largement les quantités plasmatiques. En effet, l'ET de drainage peut, dans les meilleures conditions, retirer au moins le double de la quantité de bilirubine circulante existant avant l'intervention (JOUVENCEAUX, 261). Il semble que l'on puisse alors estimer que la bilirubine totale est présente pour un quart dans le sang, et pour trois quarts dans le réservoir tissulaire.

En 1957, BROWN (76) montrait par des courbes comparatives l'évolution de la bilirubinémie et de l'hémoglobine fœtale au cours de l'ET : tandis que l'hémoglobine poursuit une descente continue, la bilirubine atteint un plateau correspondant à un équilibre entre les quantités enlevées et celles prises aux tissus.

Ainsi, l'ET de drainage peut — et doit — réaliser un véritable lavage tissulaire. Faute de quoi, la bilirubinémie se relève après l'échange sanguin à un taux à peine plus bas que le taux initial, dès que le sang se recharge de pigment au contact des tissus (WHEELER, 519). La même réascension est observée pour le pigment hème (SUMMER, 471). Pour obtenir un résultat durable, il faut envisager ou bien une ET de très longue durée avec de grosses quantités de sang, ou bien une ET en plusieurs temps (LATHE, 297 ; WALKER, 496), ou encore, délibérément, deux ET distinctes (DAVID, 125).

Le problème est de savoir comment se réalise l'équilibre entre la bilirubine intra- et extra-vasculaire. Après LATHE (297), BROWN (76), WALKER (496), l'étude des courbes de l'évolution de la bilirubinémie au cours du drainage nous a montré (JOUVENCEAUX, 257) qu'il s'agit d'un phénomène relativement rapide : trop lent pour qu'une seule ET classique, telle qu'elle est pratiquée à la naissance, soit suffisante, mais assez rapide pour que deux ET distinctes ne soient pas nécessaires. La figure 26 reproduit un exemple de ces courbes.

Au début de l'ET, la bilirubinémie s'abaisse rapidement, puis, lorsqu'ont été utilisées des quantités de sang de l'ordre de deux fois la masse sanguine de l'enfant, la chute devient plus lente, la courbe tend vers l'horizontale en un plateau qui se situe à un taux égal à la moitié environ du taux initial. En

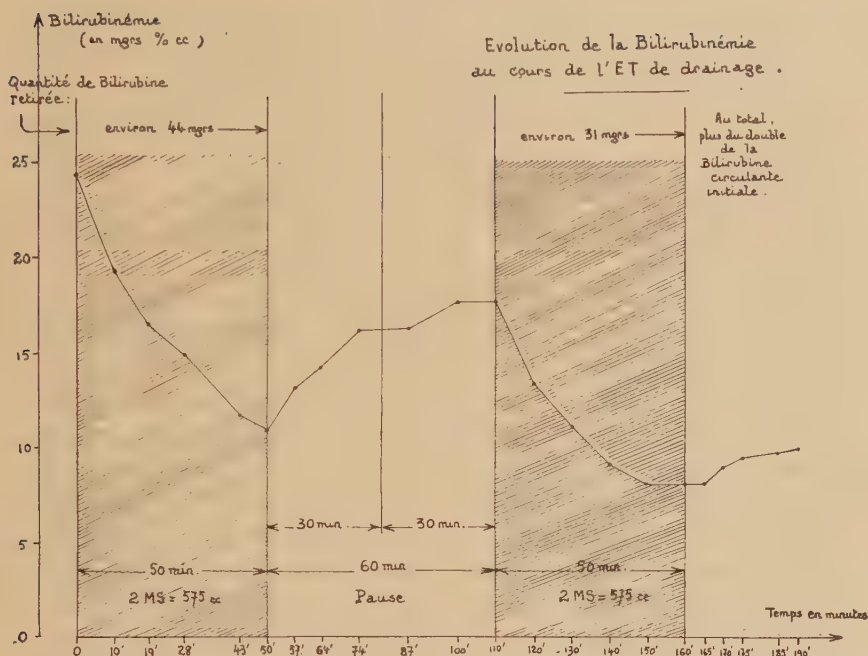


Fig. 26 : Evolution de la bilirubinémie au cours de l'ET de drainage

effet, plus la bilirubinémie s'abaisse, plus le rendement de l'opération diminue : les quantités soustraites sont de plus en plus faibles, et s'équilibrent avec celles apportées par les tissus. Mieux vaut alors s'arrêter. Dès l'arrêt, la remontée est très rapide dans la première demi-heure, elle est plus lente dans la demi-heure suivante, et ne se produit plus en général que très lentement après une heure. On en déduit que l'opération peut être reprise après trente à soixante minutes. En utilisant alors une nouvelle quantité de sang égale à deux fois la masse sanguine de l'enfant, on provoque une nouvelle chute de la bilirubinémie selon une courbe identique à celle observée au cours du premier temps. Cependant, le taux obtenu en fin d'intervention est plus bas, et la remontée spontanée, après l'arrêt de ce second temps, est moins marquée.

Le sang conservé hépariné recalcifié que nous utilisons facilite grandement ce drainage en deux temps séparés par

une pause d'une demi-heure à une heure : pendant celle-ci, tout le matériel, y compris le cathéter ombilical, est laissé en place sans risque de coagulation.

L'hypothèse d'une répartition de la bilirubine dans le sang et dans les tissus sous la dépendance du rapport des concentrations respectives de l'albumine dans ces deux compartiments, devait conduire à l'utilisation d'un sang hyperalbumineux dans le but de favoriser le drainage tissulaire. Nous avons d'abord utilisé un tel sang (100 cc d'albumine à 25 % pour environ un litre de sang, après soustraction de plasma afin que l'hématocrite soit toujours de 50 %) pour la totalité de l'échange. Nous avons constaté sa parfaite tolérance, mais aussi la faible baisse de la bilirubinémie. Ce résultat pouvait ne pas paraître surprenant, si le déplacement de la bilirubine des tissus sur l'albumine plasmatique est un phénomène lent se poursuivant après l'ET. C'est à ce moment que nous eûmes connaissance de la publication de KITCHEN (277) préconisant très logiquement l'emploi de sang hyperalbumineux pour la première moitié seulement de l'opération. Pourtant, nos nouveaux essais dans ces conditions ne nous donnèrent pas encore d'aussi bons résultats que ceux que nous escomptions. Il semble que le déplacement de la bilirubine nécessite un temps de latence qui dépasse la durée de l'opération. Peut-être alors faudrait-il injecter l'albumine avant l'ET, et c'est ce que conseille KITCHEN dans une seconde publication (276).

Cependant, telle qu'elle est actuellement pratiquée, l'ET de drainage a permis de réduire pratiquement à zéro l'incidence de l'IN. Un tel résultat, déjà inestimable en soi, a eu pour conséquence indirecte d'autoriser un élargissement des indications de l'accouchement anticipé provoqué, et, par là, de prévenir un nombre supplémentaire de morts fœtales ou néonatales précoces. En effet, correctement conduite, cette intervention longue reste bien supportée et n'a pas de contre-indication, même chez l'enfant fragile.

Depuis mai 1954, tous nos enfants ont été systématiquement soumis au contrôle de la bilirubinémie. Le tableau suivant (Tableau 27) montre nos résultats avant et après cette date chez les enfants qui nous ont été confiés avant l'apparition

d'ictère nucléaire, que ce soit dès la naissance ou plus tard (dans la mortalité sont comprises des morts survenues chez des enfants arrivés tardivement, par exemple en anémie suraiguë).

	Enfants vus soit à la naissance soit tardivement, mais de toutes façons avant IN	IN	Morts	Guérisons
Avant mai 1954	74	9 (12 %)	12 (16 %)	74,3 %
Depuis mai 1954	388	0 (0 %)	24 (6,2 %)	93,8 %

TABLEAU 27 : incidence de l'IN et mortalité
avant et depuis le contrôle de la bilirubinémie.

b) *Les autres essais de traitement.*

L'ET de drainage est un procédé bien peu physiologique et relativement peu efficace pour réduire une hyperbilirubinémie menaçante. Il serait beaucoup plus satisfaisant d'accélérer la mise en route de l'élimination hépatique de la bilirubine, mais les essais dans ce but ont jusque-là été décevants.

La *cortisone* a été créditée de multiples heureux effets, et pas seulement d'une action sur l'élimination du pigment. LAWSON (304) admet que l'ACTH « bloque » la réaction antigène-anticorps, mais la positivité du test de Coombs n'est cependant pas modifiée (DAMESHEK, 120 ; HANSEN, 211 ; CLEARLIN, 105 ; MOULINIER, 376). KRIVIT (286), après avoir constaté une nette corrélation entre la sévérité de la MH Rh et la durée de vie des hématies de l'enfant marquées par Cr⁵¹, étudia cette survie avec et sans cortisone sans trouver aucune différence. Les effets cholérétiques de la cortisone paraissent mieux établis : SBOROV (437) a montré qu'elle favorise l'excrétion biliaire dans les ictères de l'adulte et de l'enfant, et PATTERSON (402) que son injection intraveineuse ou intra-duodénale produit une nette élévation de la concentration en

bilirubine de la bile. Elle n'agit pas seulement en vidant la vésicule biliaire, car son action persiste chez les cholécystectomisés. Enfin, KLEIN (278) a constaté que les corticoïdes libres du sang sont en faible quantité chez le nouveau-né, ce qui peut constituer un argument pour leur administration dans la période néo-natale.

Quels sont alors les résultats obtenus dans la MH Rh ?

En 1951, LAWSON (304) rapporta un cas de MH grave, avec anémie à la naissance, qui guérit sans ET grâce à l'ACTH; mais la même année DOERNER (152), avec la cortisone seule, eut un mauvais résultat.

En 1954, BAKS (32), dans 19 cas de MH Rh, concluait à l'action favorable de la cortisone, mais comme traitement adjuvant, ne pouvant faire abandonner l'ET. De son côté, MOULINIER (377) rapportait 11 cas traités par ACTH et ET combinées : 9 cas avec disparition spectaculaire de l'ictère, et deux décès. En 1955, GARZON (187) obtint de bons résultats avec la cortisone dans une série de 48 enfants. MONNET (371) publia l'observation d'un nouveau-né vu à 7 jours avec un IN évident, et mis à la cortisone : l'ictère et l'opisththonos disparurent rapidement, mais les signes nerveux réapparurent ensuite. MAYER et DUCAS (346) utilisèrent 6 mg de cortisone toutes les six heures pendant trois à six jours, tout en pratiquant l'ET lorsqu'elle s'avérait nécessaire. Sur les 18 cas rapportés, les auteurs concluaient à des résultats favorables, en particulier à la disparition plus rapide de l'ictère, et à l'amélioration de l'état général. La survenue d'un décès après accidents œdémateux leur fait conseiller une grande prudence dans l'utilisation de cette thérapeutique, et la réserver soit aux cas très graves ne supportant pas l'ET, soit aux états bénins où l'ET n'est pas indiquée, soit encore si celle-ci est matériellement impossible.

En 1956, alors que KLINGBERG et JONES (280) insistaient sur la réduction par la cortisone de l'hyperbilirubinémie, et donc du nombre des ET de drainage, DESFORGES et VILLADOLID (141) ne pouvaient lui reconnaître le moindre effet sur l'ictère néo-natal : chez 102 enfants présentant un ictère

intense, soit par MH Rh ou ABO, soit par prématurité, soit physiologique, soit par hépatite, et malgré des doses de 50 mg le premier jour, puis de 40, 30, 20 et 10 mg les jours suivants, ils obtinrent des courbes de bilirubinémie identiques à celle des témoins dans chaque catégorie. Un enfant dut subir trois ET dans les quatre-vingts premières heures, alors qu'il avait reçu 145 mg d'hydrocortisone. Il y eut par ailleurs 3 décès chez les enfants traités : l'un avait un IN à l'autopsie, le second mourut du seul fait de la prématurité, et le troisième d'une péritonite par perforation ayant pu être favorisée par la cortisone (on a rapporté par ailleurs : retrolental fibroplasia... : 419, plusieurs accidents de la corticothérapie chez le nouveau-né).

Au cours des dernières années, il semble que, sur de plus grandes séries que celles initialement considérées, tous les auteurs (et nous-même) aient pu se convaincre du peu d'efficacité de la cortisone. Il est difficile de la rejeter définitivement, car elle peut avoir une certaine action stimulante sur l'état général, et sans doute aussi un effet protecteur sur la cellule hépatique dans les cas de cholestase ; elle peut être utilisée comme traitement adjuvant (UMDENSTOCK, 478), mais son action sur l'hyperbilirubinémie non conjuguée ne peut plus faire illusion.

L'acide glycuronique fut proposé au début de 1958 par DANOFF (123), qui rapportait les résultats de son administration orale (1 g par heure) dans 28 cas d'ictère du nouveau-né. 16 de ces cas avaient réagi par une chute brusque du taux de la bilirubine indirecte, accompagnée dans quelques cas par une légère ascension simultanée de la bilirubine directe. Les auteurs en concluaient que l'acide glycuronique pourrait peut-être à l'avenir remplacer l'ET dans la prévention de l'IN. Quelques mois plus tard, DANOFF, BOYER et HOLT (121) reprenaient ces observations, et précisaient que des accidents (diarrhée, acidose) avaient fait administrer dans 10 nouveaux cas l'acide glycuronique par voie intraveineuse, avec 8 succès sur 10. Cette communication fut suivie d'une discussion au cours de laquelle de nombreux arguments leur furent objectés : en effet, il paraît illogique *a priori* d'espérer un résultat de

l'acide glycuronique chez le nouveau-né, puisque c'est le système enzymatique permettant la glycu-ro-conjugaison qui est déficient, particulièrement la glycuronyl-transférase. D'autre part, l'acide glycuronique doit normalement être fourni par un « donneur », qui est l'UDPGA. EISENBERG (163) a injecté chez deux adultes de l'acide glycuronique marqué (sous forme de glycuronate de Na et de glycuronolactone) et n'a pu le retrouver sous forme conjuguée. HSIA (233) a obtenu le même résultat, bien que DOUGLAS et KING (155) aient retrouvé 2 à 6 % de l'acide injecté dans les glycu-ro-conjugués. Enfin, BROWN (75), de même que ARIAS (22), ont montré *in vitro* la possibilité d'une action directe du glycuronate de Na. Les bases théoriques de l'utilisation de ce corps sont donc incertaines, mais ne peuvent être rejetées.

Cependant, seuls DANOFF et ses collaborateurs ont obtenu des résultats favorables de son administration dans l'ictère néo-natal. Il est vrai que le détail de leur publication de 1959 (DANOFF, 122) apprend que parmi les 17 cas considérés comme bons résultats sur les 22 traités, 14 concernaient des enfants de 3 jours ou plus, âge auquel la descente spontanée de la bilirubine est habituelle (la plupart n'étaient pas des MH Rh).

JELIU (247) n'a obtenu aucun effet de la drogue chez le nouveau-né ictérique. JOHNSON (252) l'administra à 5 jeunes rats de la souche Gunn, et vit qu'elle abaissait la bilirubinémie, mais favorisait l'apparition de l'ictère nucléaire. La possibilité d'une redistribution de la bilirubine du sang vers les tissus, par une action analogue à celle de la gantrisine, oblige à considérer l'acide glycuronique comme peut-être dangereux.

Les *extraits de foie lyophilisé* ont été proposés par BIERMÉ (47 bis) dans la double hypothèse de l'activité enzymatique de ces extraits, et de la conservation de leur activité dans le sang. Nous n'avons pas retrouvé personnellement les bons effets signalés.

L'action de la *lumière* qui dénature rapidement la bilirubine, a été utilisée pour le traitement de l'ictère néo-natal par CREMER (116). Des résultats favorables ont été confirmés par MELLONE (348). Peut-être y a-t-il là un moyen (au moins dans les pays ensoleillés) de réduire l'hyperbilirubinémie.

Si l'hyperbilirubinémie non conjuguée constitue le principal danger des premiers jours après la naissance, par la menace d'IN qu'elle comporte, la présence d'une bilirubinémie directe de signification toute différente — n'est pas exceptionnelle dans la MH Rh. Le mécanisme de cette rétention est un problème mal résolu.

II. — L'ICTÈRE DE TYPE OBSTRUCTIF

Dès 1927, STILL (468) signalait l'association possible d'un ictère par rétention à l'ictère grave du nouveau-né. Les revues de LIGHTWOOD (322) et de HARRIS (213) montrent que l'ictère du type obstructif était relativement fréquent dans la MH Rh non traitée. Actuellement, cette complication est sans doute plus rare. GERRARD (193) en compte 6 cas sur 79 MH Rh, HARRIS (213), 7 sur 222 ; STEMPFEL (461), 7 sur 83 et OPPE (396), 12 sur 63. Ces variations de fréquence (3 à 20 % des MH Rh traitées) sont dues sans doute en grande partie à des différences de définition. Celle-ci peut être clinique, basée en particulier sur la décoloration des selles, et correspondant à une obstruction complète, ou biochimique, lorsque est seule considérée la présence d'une bilirubinémie de type direct. Encore faudrait-il préciser si celle-ci est à retenir quelle que soit sa proportion au sein de la bilirubinémie totale.

OPPE (396), par exemple, n'admet l'ictère obstructif que si, au maximum de l'ictère, au moins un tiers de la bilirubine plasmatique est sous forme conjuguée. Or, le dosage de la bilirubine directe par diazo-réaction est très mal codifié et ne peut l'être qu'arbitrairement. En effet, les résultats de cette réaction croissent avec le temps, sans aboutir à un palier qui permettrait de l'arrêter : une partie de plus en plus grande de la bilirubine indirecte se trouve solubilisée avec le temps et devient capable de faire apparaître une réaction directe. C'est pourquoi la bilirubine « one minute » est maintenant la plus souvent considérée (bien que jusque-là la durée de la réaction ait varié selon les auteurs de une à cent-vingt minutes). Personnellement, c'est cette bilirubine-minute que nous dosons

(JOUVENCEAUX et REVOL, 264) : dans la grande majorité des MH Rh, elle est absente, la réaction étant négative ; sa présence nous fait admettre un élément obstructif dont la traduction clinique est proportionnelle au taux trouvé.

Cliniquement, l'existence d'une rétention biliaire se traduit par une modification de l'aspect de l'ictère, qui prend une teinte « sale », retrouvée sur le sérum. Les urines sont foncées, mais les selles ne sont le plus souvent qu'incomplètement, ou passagèrement, décolorées. Surtout, l'ictère se prolonge, quelquefois jusqu'au troisième mois. La courbe de bilirubinémie indirecte a toujours son sommet vers le troisième ou le quatrième jour ; ce sommet est plus bas qu'en l'absence de bilirubinémie directe, et l'ET de drainage est donc moins souvent nécessaire, mais la courbe est ensuite allongée en une descente très lente. Elle est croisée par la courbe de bilirubinémie directe qui a, elle, un sommet plus tardif, ou plutôt arrive à un plateau plus ou moins ondulant ; la baisse est généralement très progressive, mais peut éventuellement survenir brusquement. De toutes façons, et bien que la cholestase précoce, signée par une bilirubinémie directe déjà présente dans le sang cordonal, appartienne aux formes graves, à riche symptomatologie néonatale, de la MH Rh, l'évolution de la rétention elle-même est bénigne. Elle représente donc un événement à caractère accidentel et réversible, dont le mécanisme d'apparition est mal précisé.

On peut imaginer que la rétention, ou bien est la conséquence d'un obstacle au niveau des canalicules biliaires intrahépatiques, cet obstacle pouvant être, soit extra-canaliculaire par compression, soit intra-canaliculaire par thrombibiliaires, ou bien est secondaire à une lésion de la cellule hépatique qui trouble sa fonction d'excrétion.

Le fait que les rétentions les plus marquées se traduisent dès la naissance par la présence de bilirubine directe dans le sang cordonal (CORNBATH, 110 ; STEMPFEL, 461) et ne se rencontrent que dans les formes graves de la MH Rh, avec, en particulier, hépatomégalie (LATHE, 297) est un argument en faveur d'une compression, d'une distorsion des canalicules biliaires par le parenchyme hépatique lorsque

celui-ci est surchargé d'îlots érythropoïétiques, de dépôts pigmentaires et de sclérose. Cette interprétation est celle de OPPE (396).

L'existence de thrombi biliaires, considérée comme la conséquence de l'excès de pigment dans la bile, et vérifiée par l'histologie (CLAIREAUX, 103) était l'explication déjà proposée par STILL (468). C'est aussi celle retenue par LADD (295) et par SKELTON (455) qui montra que les canalicules obstrués peuvent se transformer en cordons fibreux. ASCHOFF (25), dès 1924, a vu, au cours de l'anémie hémolytique expérimentale du chien, apparaître simultanément la bilirubine directe dans le plasma, et les thrombi biliaires dans le foie.

Enfin, la rétention pourrait, et c'est l'interprétation de HARRIS (213) et de LIGHTWOOD (322), correspondre à une lésion de la cellule hépatique. On sait en effet que celle-ci, après avoir conjugué la bilirubine, doit la déverser dans les canalicules, et qu'il s'agit là, non d'un phénomène passif, mais d'un travail actif, pouvant par exemple être troublé dans le syndrome de Rotor.

L'anatomie pathologique ne permet pas de trancher entre les hypothèses précédentes, mais semble plutôt leur donner raison à toutes trois.

GILMOUR (195) et CRAIG (112) ont trouvé à la fois la distorsion des canalicules, les thrombi biliaires, et la pigmentation et la nécrose des cellules hépatiques. Dans la revue générale qu'il fait du syndrome « bile épaisse », HSIA (236) considère surtout l'excès de pigments biliaires par hyperhémolyse, mais admet aussi la possibilité d'une altération cellulaire hépatique.

Nous avons personnellement rencontré la présence de bilirubine directe chez 69 enfants, sur 400 MH Rh dans lesquelles la bilirubine a été dosée. Il n'y avait aucun rapport entre la présence de bilirubine directe et le poids de l'enfant ou l'âge de la grossesse. On pourrait penser qu'une maturité hépatique suffisante est une condition déterminante : en fait, tout se passe comme si l'existence d'une hémolyse intense *in utero* stimulait la capacité de glycuro-conjugaison hépatique. OPPE (396) a vu

des enfants de 1 920 et 2 100 g avec bilirubinémie directe cordonale).

Sur les 69 enfants avec hyperbilirubinémie directe, 28 seulement ont été vus dès la naissance et ont eu par conséquent un examen de sang cordonal. 60 % des enfants avec bilirubine directe sont donc des cas vus plus ou moins tardivement, alors que la proportion sur l'ensemble des MH Rh n'est que de 38 %. Ceci semble confirmer que le traitement précoce prévient l'apparition de la rétention biliaire. Dans ces cas vus tardivement (41), on trouve à la fois des formes graves, où la symptomatologie aurait dû attirer l'attention dès la naissance (30), et des formes bénignes (11) sans signes cliniques autres que l'ictère.

Les 28 cas vus dès la naissance se partagent par moitié en deux groupes :

— 14 enfants avaient une bilirubinémie directe cordonale : il s'agissait toujours de formes sévères avec gros foie, et souvent anasarque, ou « pré-anasarque ». La mortalité fut de 28 %.

— 14 enfants n'ont eu de la bilirubine directe qu'après la naissance, son apparition se faisant au deuxième, troisième ou même quatrième jour. Ils étaient nettement moins atteints que les précédents : 11 seulement avaient un foie augmenté de volume, et tous guérirent. La rétention biliaire paraissait moins complète, et cédait plus rapidement.

On peut penser que dans le premier groupe, l'obstacle était surtout l'« étouffement » des canalicules biliaires par un parenchyme hépatique très remanié, alors que dans le second, il s'agissait plus souvent d'un accident intracanaliculaire par thrombi. Les succès variables du traitement cholérétique peuvent sans doute s'expliquer par cette pathogénie complexe. PATTERSON (401) préconise le déhydrocholate de Na intraveineux, et l'administration orale de sels biliaires ; O'DONOHUE (393), le sulfate de magnésie intraduodéal, JIRSOVA (251), l'acide thiocaprylique. LELONG (307) associe au tubage duodéal la cortisone que OPPE (396) a essayé

sans résultat apparent. Personnellement, nous avons utilisé quelques tubages avec des succès inconstants, et nous avons donné systématiquement de l'ictéryl et de la cortisone. Les résultats sont très difficiles à apprécier étant donné l'évolution spontanément favorable et de durée très variable.

III. — L'ANÉMIE SECONDAIRE

Passé le cap des huit à dix premiers jours, l'enfant non anémique à la naissance, ou dont l'anémie a été corrigée par ET, peut développer une anémie secondaire qui oblige à étendre la surveillance jusqu'à un ou deux mois, même lorsque la guérison paraît complète à l'âge d'une semaine. Cette éventualité n'est cependant nullement dramatique chez les enfants qui ont été traités ou correctement surveillés à la naissance. Il s'agit de l'exagération de l'« anémie physiologique » des trois premiers mois, qui se trouve avancée dans le temps, et volontiers plus marquée. Nous avons dit que le taux de l'hémoglobine, mesuré sur sang capillaire, peut descendre à 10 g chez l'enfant normal : on ne peut donc parler d'anémie qu'au-dessous de ce chiffre. Nous demandons à revoir tous les enfants atteints de MH Rh à l'âge d'un mois (ou plus tôt si l'enfant paraît pâle) : si le chiffre trouvé à un mois est très supérieur à 10 g, il n'est pas nécessaire d'envisager un contrôle ultérieur systématique. Mais plus ce chiffre se rapproche de 10 g, plus les contrôles seront rapprochés (tous les quinze jours, ou toutes les semaines). La *transfusion* est mise en œuvre lorsque le taux de l'hémoglobine descend à 9 g ou en dessous. Nous ne donnons aucun traitement anti-anémique, ni fer, ni vitamine B₁₂, dont la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître l'inefficacité (en particulier ROBERTSON, 426). Seul à notre connaissance, MOODY (372) a utilisé la cortisone avec succès pour traiter l'anémie secondaire. La transfusion est effectuée dans une veine épicroténienne avec des hématies concentrées Rh-négatif : 50 à 150 cc sont injectés en une à trois heures. Sur 342 MH Rh traitées par ET, et ayant survécu, nous avons dû transfuser ainsi 19 enfants (5,5 %).

On peut se demander comment se constitue l'anémie chez les enfants ayant reçu une ET utilisant du sang compatible à hématoците élevé. Il est possible, nous l'avons vu, que la survie des hématies Rh-négatif puisse, au moins dans certains cas, être très diminuée dans la MH Rh, bien que l'explication n'en soit pas claire. De toutes façons, l'anémie est inévitable à plus ou moins brève échéance sans apport de nouvelles hématies Rh-positif produites par l'enfant, non seulement parce qu'une partie de son capital d'hématies Rh-négatif disparaît tous les jours, mais aussi parce que son volume sanguin s'accroît en même temps que son poids. La persistance d'anticorps anti-Rh pourrait supprimer cet apport. Le fait que l'on ne trouve pas d'anticorps anti-Rh libres dans le sérum n'est pas une preuve de leur absence chez l'enfant, puisqu'ils peuvent être fixés sur les nouvelles hématies formées, et la négativité du test de Coombs direct ne signifie pas que des hématies Rh-positif revêtues ne sont pas rapidement retirées de la circulation. La disparition des anticorps anti-Rh n'est certaine que lorsque apparaissent dans le sang des hématies Rh-positif. Cependant, deux causes peuvent être responsables de l'apparition tardive de celles-ci : non seulement la persistance d'anticorps anti-Rh (jusqu'à deux mois et demi dans un cas de LINDQUIST, 323), mais aussi une faible régénération globulaire, la persistance des anticorps pouvant n'être que la conséquence du manque d'hématies Rh-positif susceptibles de les absorber. Il est probable que les deux mécanismes sont en fait conjugués. Bien que l'hypoplasie médullaire soit niée par SCHNEEGANS (446), elle trouve ses arguments dans l'absence de signes de régénération sanguine, que ce soit dans le sang (DESFORGES, 140), ou dans la moelle (GIBLETT, 194), jusqu'à ce que l'hémoglobine soit très abaissée. On peut aussi lui trouver des explications : suppression du stimulus anoxique par l'entrée dans la vie aérienne et par l'ET, épuisement après l'effort de régénération active imposé par l'hémolyse antérieure (OWREN, 400), et peut-être sensibilité des précurseurs des globules rouges aux anticorps anti-Rh (GIBLETT, 194).

Un problème se rattache à la discussion précédente, c'est celui de *l'allaitement maternel*, soupçonné de constituer une

nouvelle source d'anticorps après la naissance. Dès 1942, WITEBSKY (537) démontrait en effet l'activité anti-Rh du lait des femmes immunisées. Quelques années plus tard, BESSIS et FREIXA (44) réalisèrent chez l'animal un ictère hémolytique expérimental par ingestion d'antisérum. Enfin, en 1948 et 1949, la démonstration par CAROLI et BESSIS du rôle déterminant du lait de la mère dans la maladie hémolytique du muleton nouveau-né contribua à faire proscrire l'allaitement maternel dans la MH Rh.

Maïs ultérieurement l'expérience clinique devait montrer l'innocuité du lait maternel : sur 325 nouveau-nés atteints de MH Rh, les uns nourris au sein, les autres artificiellement, MOULINIER (378) ne constata aucune différence quant à l'évolution, en particulier quant à la fréquence de l'anémie secondaire. Ces résultats confirmaient les travaux expérimentaux de CATHIE (88), ceux de BOWMAN (67) selon lesquels 0,10 % seulement de la quantité d'anticorps ingérés pouvaient être retrouvés dans la circulation du nourrisson, et ceux de MOULINIER (375) montrant la dénaturation presque totale des anticorps anti-Rh incomplets sous l'action du suc gastrique. Il ne paraît donc pas justifié d'interdire systématiquement l'allaitement à toutes les mères immunisées. PIGEAUD (409) limite cette interdiction aux formes majeures de la MH Rh. La conduite à tenir en pratique consiste tout d'abord à rechercher les anticorps anti-Rh dans le lait. S'ils sont présents — ce qui n'est pas le cas le plus fréquent — il est alors prudent de ne pas mettre l'enfant au sein pendant les huit premiers jours, tout en tirant le lait. L'allaitement pourra ensuite être entrepris sans inconvénient, les observations d'anémie tardive, ou même d'ictère, attribuées à l'allaitement maternel et guérissant dès son interruption, étant tout à fait exceptionnelles.

CHAPITRE V

PROBLÈMES POSÉS PAR LE DIAGNOSTIC TARDIF DE LA MH Rh

Malgré l'extension de la pratique du dépistage prénatal systématique, la proportion des MH Rh survenant dans des familles où l'immunisation maternelle est méconnue reste actuellement encore importante, du moins en dehors des grandes villes. Nous les voyons dans les grands centres, où elles sont adressées dans les services de pédiatrie. Les problèmes posés dans ces conditions peuvent être d'ordre thérapeutique. Mais la survenue de la MH Rh chez des enfants de mère non groupée constitue surtout, pour l'accoucheur ou la sage-femme, le médecin praticien ou le pédiatre, un problème de diagnostic.

Nous avons vu que, dès après la naissance, le taux de l'hémoglobine n'a plus la valeur d'indication thérapeutique qu'il possède sur le sang cordonal : même dans les premières heures, un taux normal ne peut rassurer. En pratique, dans les trois ou quatre premiers jours, c'est l'hyperbilirubinémie qui décide de l'opportunité de l'ET, soit qu'elle dépasse déjà 20 mg, soit que son taux jugé en fonction de l'âge (et d'une prématurité éventuelle) fasse prévoir son ascension au-dessus de ce chiffre.

L'existence d'un IN confirmé est-elle un motif d'abstention ? Nous ne croyons pas que celle-ci soit une faute médicale, surtout si la bilirubinémie est déjà en phase descendante (puisque toute thérapeutique serait sans espoir) ; pourtant, l'ET est souvent nécessaire pour des raisons psychologiques.

Après les premiers jours, qu'il y ait eu ou non ictère néonatal, le taux d'hémoglobine guide les indications, non plus d'ET, mais de transfusion simple d'hématies concentrées Rh-négatif. Plusieurs transfusions peuvent être nécessaires jusqu'au deuxième ou troisième mois, moment de la correction spontanée. Il faut souligner le danger que peut présenter ici une injection trop abondante et trop rapide chez un enfant gravement anémique : plus l'anémie sera sévère, plus la transfusion en goutte à goutte devra être lente. Volontiers, on ne prétendra à la correction complète de l'anémie qu'en plusieurs temps, grâce à deux ou trois petites transfusions espacées de vingt-quatre ou quarante-huit heures.

Les problèmes diagnostiques, en l'absence de la notion d'immunisation anti-Rh maternelle, se posent chez le fœtus, le nouveau-né, ou le nourrisson, devant des tableaux variés. Pourtant, la valeur des tests sérologiques enlève beaucoup de son intérêt à la discussion du diagnostic sur les signes cliniques. En pratique, il suffit de penser à la MH Rh pour qu'elle puisse être facilement confirmée si elle est en cause. Nous ne ferons donc que rappeler les tableaux devant lesquels il faut songer à faire appel à la sérologie, et la place qu'occupe la MH Rh dans leur étiologie.

La *mort du fœtus « in utero »* serait due, pour MOLLISON (368), dans 5 à 10 % des cas, à la MH Rh. Elle n'est évocatrice de cette étiologie que lorsqu'elle survient après le cinquième mois, surtout après le septième. Dans le cas d'une mort très précoce, on retrouve toujours, soit ictère grave, soit déjà mort *in utero* plus tardive chez les enfants précédents, mais tout antécédent peut manquer lorsque l'accident se produit en fin de grossesse. L'aspect du fœtus est loin d'être toujours caractéristique, surtout s'il est macéré. L'histologie apporte des éléments précieux d'orientation. Cependant, l'intensification de l'érythropoïèse et sa présence en dehors de la moelle, l'hémosidérose hépatique et splénique peuvent se voir dans d'autres affections (toxoplasmose, cardiopathie ou syphilis congénitale). Plus spécifiques seraient pour GILMOUR (195) l'infiltration lipéide du cortex surrénal, et pour POTTER (414) la présence de nom-

breux érythroblastes dans le poumon. Pour THOENES (476), le critère le plus important est l'augmentation relative des formes jeunes de la série rouge. C'est de toutes façons l'examen du sang maternel qui permet le diagnostic, encore qu'une mort fœtale chez une femme anti-Rh puisse relever d'une autre cause que l'iso-immunisation.

L'anasarque fœto-placentaire lui-même n'est nullement l'apanage de la MH Rh. Les cardiopathies congénitales, les malformations rénales, le diabète maternel, la syphilis, la toxoplasmose, sont autant de causes possibles. L'analogie des manifestations de la syphilis congénitale avec celles de l'incompatibilité sanguine a été soulignée par GILMOUR (195) et GRIMBLE (201). BAIN (28) a rapporté trois cas de toxoplasmose où les œdèmes et l'hépatosplénomégalie en avaient d'abord imposé pour une MH Rh. Récemment, LIE-INJO LUAN ENG (320, 321) a décrit chez des enfants chinois deux cas d'anasarque avec érythroblastose en rapport avec une hémoglobinoase génotypique : dans certains pays (où la MH Rh est rare), une telle étiologie pourrait être plus souvent en cause que l'incompatibilité fœto-maternelle.

L'anémie aiguë, si elle existe dès la naissance, en l'absence d'une hémorragie placentaire ou par déchirure des vaisseaux ombilicaux, fait penser avant tout à la MH Rh, mais nous connaissons cependant la possibilité d'une hémorragie occulte de l'enfant dans la circulation maternelle. Devant une anémie des trois premiers mois, non expliquée par un contexte évident (hémorragie, infection, etc...), c'est encore à la MH Rh qu'on aura le plus souvent affaire, parfois aussi à une autre anémie hémolytique (MH ABO, sphérocytose héréditaire, anémie à corps de Heinz, par la naphthaline, etc...).

L'ictère néo-natal est certainement le tableau clinique devant lequel on se trouve le plus souvent amené à déceler une MH Rh insoupçonnée à la naissance. C'est sa précocité qui est alors son caractère le plus évocateur, et qui le distingue du banal ictère physiologique. Tout ictère survenant dans les vingt-quatre premières heures doit automatiquement et immédiatement mettre en alerte : l'éducation du personnel des maternités

est capital en cette matière. Il faut d'autre part que le médecin soit pénétré du danger que représente un ictère aujourd'hui précoce, donc demain intense, qu'il soit convaincu de l'urgence de sa décision, qu'il sache au besoin se passer des examens de laboratoire si ceux-ci doivent, sur le plan local, consommer trop de temps. Nous avons vu des IN survenir entre le moment où le médecin, flairant la MH Rh, en demandait la confirmation au laboratoire et celui où, les résultats lui étant parvenus, il adressait l'enfant pour ET d'urgence. Même si la MH Rh n'est pas en cause, même s'il s'agit d'une autre incompatibilité sanguine, même si, exceptionnellement, une hémolyse d'une autre nature est en jeu, la conduite à tenir est la même, puisque le danger d'IN est identique. Ni l'absence d'antécédents, ni celle de tout signe en dehors de l'ictère, ne doivent rassurer, pas même la notion d'un groupe Rh-positif maternel puisque la MH Rh n'a pas le monopole des hyperbilirubinémies dangereuses. C'est cette hyperbilirubinémie qui décide de la nécessité de l'ET, la recherche de l'incompatibilité sanguine materno-fœtale, et de son type, ne décidant que des groupes du sang à utiliser. Si l'enfant doit être adressé dans un centre de traitement, un échantillon de sang maternel l'accompagnera. Plus d'une fois sur deux, on trouvera la mère Rh-négatif anti-Rh, et l'enfant Rh-positif avec un test de Coombs direct positif. Ou bien, la mère pourra être O et l'enfant A, le test de Coombs classique étant alors négatif chez lui. Très exceptionnellement, le test de Coombs pourra être positif chez un enfant de mère Rh-positif, et on mettra en évidence un conflit fœto-maternel à l'antigène c (hr') ou Kell (K), voire à un autre antigène de groupe. LEVENTHAL (310) a rapporté l'observation d'une femme Rh-négatif qui mit au monde un enfant avec anasarque, Rh-positif et Coombs positif : contre toute attente, la mère n'était pas anti-Rh, mais anti-K. Ceci montre qu'il est indispensable de disposer d'un échantillon du sang maternel pour un traitement correct du bébé.

Le problème pratique est exactement le même si l'enfant est vu avec déjà un ictère intense. Cependant, moins cet ictère a été précoce, moins il y a de chances pour que l'incompatibilité sanguine en soit responsable. Nous avons passé antérieurement

en revue les multiples facteurs susceptibles d'exagérer l'hyperbilirubinémie physiologique du nouveau-né. Tous ne sont pas, comme la simple prématurité, faciles à reconnaître. Certains, parmi les infections néo-natales, simulent de très près la MH Rh : la syphilis, la toxoplasmose, la maladie des inclusions cytomégaliqes. FRANCE (176) a rapporté 23 cas de cette dernière affection : le tableau clinique le plus fréquent associait ictère, hépatosplénomégalie, purpura et érythroblastémie. De même, l'hémolyse de la sphérocytose héréditaire peut parfois se manifester très tôt après la naissance par un ictère, puis une anémie : STAMEY et DIAMOND (459) en ont donné quatre exemples, et nous en avons nous-mêmes observé deux cas (dont l'un fut initialement considéré comme une MH ABO).

Devant un ictère de type obstructif avec bilirubinémie conjuguée (la bilirubine directe pouvant ne constituer la fraction la plus importante de la bilirubine totale qu'après les premiers jours) se pose un problème étiologique très difficile, mais aussi très important à résoudre, puisqu'il conditionne le pronostic et une décision opératoire qui demande à être rapide. L'atrésie des voies biliaires occupe la plus grande place dans cette étiologie (60 % pour GELLIS et HSIA, 191 ; 75 % pour SILVERBERG, 452). Viennent ensuite l'hépatie néo-natale, et enfin les « syndromes bile épaisse » par maladie hémolytique, soit plus rarement par d'autres affections comme la toxoplasmose, les inclusions, la fibrose kystique du pancréas, etc... C'est le diagnostic de MH Rh qui est le plus facile grâce à la sérologie, chez l'enfant (où pourtant le test de Coombs a pu se négativer) et chez la mère où les anticorps anti-Rh n'ont pas eu le temps de disparaître. En l'absence de ce diagnostic, la MH ABO peut être difficile à éliminer ; le diagnostic d'hépatite virale a bénéficié de l'introduction du dosage des transaminases, surtout augmentées dans cette étiologie (KOVE, 284) et peut être aidé par l'action favorable de la cortisone. L'atrésie biliaire soupçonnée par l'apparition plus tardive de l'ictère et par la plus grande constance de l'hyperbilirubinémie et de la décoloration des selles, demande à être confirmée par la recherche des urobilinoïdes fécaux, les tubages duodénaux et la biopsie hépatique.

Tels sont les principaux tableaux devant lesquels, en l'absence d'un dépistage systématique, on est amené à découvrir le conflit Rh fœto maternel. Encore faudrait-il y ajouter les troubles neurologiques où peut se poser le problèmes d'un diagnostic rétrospectif. Chez 891 enfants atteints de surdité congénitale, FISCH (173) a pu rapporter 27 cas à la maladie hémolytique néo-natale.

CHAPITRE VI

RÉSULTATS D'ENSEMBLE

L'évolution spontanée de la MH Rh peut se schématiser ainsi : sur 5 enfants atteints, on observe :

- un cas de mort *in utero* ;
- un cas de mort post-natale avec ou sans IN ;
- un cas de survie avec des séquelles d'IN ;
- un cas de MH cliniquement manifeste, mais guérissant spontanément sans séquelles ;
- un cas de MH infraclinique, ou traduite seulement par un ictère d'allure physiologique.

Il y a donc approximativement, en l'absence de traitement, 60 % de mauvais résultats (morts ou séquelles nerveuses), et 40 % de guérisons spontanées.

Mais l'évolution actuelle de la MH Rh, si le dépistage et le traitement sont correctement réalisés, est bien différente : le tableau 28 résume nos résultats, sur 340 cas de MH Rh, pour lesquels l'immunisation maternelle avait été dépistée et suivie pendant la grossesse.

	Total	Morts <i>in utero</i>	Morts post-natales	IN	Guérisons
Avant mai 1954	36	4 (10,5 %)	7 (18,4 %)	2 (5,3 %)	25 (65,8%)
Depuis mai 1954	304	45 (14,8 %)	14 (4,6 %)	0 (0 %)	245(80,6%)

TABLEAU 28 : Résultats dans la MH Rh dépistée avant la naissance.

La mortalité *in utero* est voisine de 15 %. Chez les enfants nés vivants, il y a, depuis mai 1954, 95 % de guérisons complètes, et l'incidence de l'IN est nulle. Le chiffre de 5 % de mortalité post-natale représente, selon ALLEN et DIAMOND (8) le taux le plus bas auquel on puisse parvenir, si l'on tient compte de tous les enfants dont le cœur battait à la naissance, même s'ils n'ont vécu que quelques minutes. KELSALL et VOS (270) ont une mortalité de 9,1 % ; mais WALKER (496) est parvenu à abaisser ce taux à 3 %.

La mortalité post-natale actuelle correspond pour une part (4 cas sur 14 dans notre statistique) à des morts rapides avant tout traitement, survenues dans l'heure suivant la naissance, parfois dans les premières minutes. Le problème posé par ces cas très rapidement mortels est le même que celui de la mort *in utero* : celle-ci représente le gros échec actuel du traitement de la MH Rh ; même en utilisant au maximum les ressources de l'accouchement anticipé provoqué, on ne peut espérer abaisser sa fréquence au-dessous de 10 %. La nécessité de nouvelles recherches thérapeutiques est donc ici évidente.

A côté de ces 340 grossesses surveillées, nous en comptons 201 au cours desquelles la femme n'a subi aucun examen sérologique. Si l'enfant ne meurt pas *in utero*, et si l'accouchement a lieu dans une maternité dont le personnel est averti du danger représenté par la MH Rh et par l'ictère du nouveau-né en général, les résultats restent bons, car le diagnostic peut être fait assez tôt pour permettre un traitement efficace : parmi les enfants nés depuis 1954 dans les maternités lyonnaises, la mortalité post-natale a été voisine de 5 %, et l'incidence de l'IN a été nulle, même lorsque l'immunisation maternelle n'avait pas été dépistée pendant la grossesse.

Mais on observe encore actuellement un certain nombre de cas où la MH Rh n'est dépistée ni pendant la grossesse, malgré des antécédents familiaux souvent évocateurs, ni tôt après la naissance, malgré des signes cliniques manifestes. L'ictère du nouveau-né, même précoce et intense, demeure pour beaucoup de familles, quelques sages-femmes et quelques médecins, une manifestation banale et bénigne. C'est ainsi

que, depuis 1954, 12 enfants ont été admis dans les services de pédiatrie avec des signes évidents d'IN. Le problème pratique le plus immédiat posé par la MH Rh reste donc celui de la généralisation du dépistage systématique.

Nous n'avons évoqué jusqu'ici que les résultats immédiats du traitement de la MH Rh. Bien que nous n'ayons pas pu revoir systématiquement avec un recul suffisant tous les cas de MH Rh, nous n'avons jamais eu la désagréable surprise d'apprendre que des séquelles neurologiques s'étaient manifestées secondairement chez des enfants considérés comme guéris à leur sortie de l'hôpital, sauf dans deux cas : un enfant présenta pendant plus d'un an une agitation vraiment anormale, mais actuellement, à 6 ans et demi, il n'a aucun retard moteur ni intellectuel ; l'autre est par contre un grand encéphalopathe. Mais dans ces deux cas, la bilirubinémie a toujours été maintenue bien au-dessous de 20 mg dans la période néonatale. Des séquelles de ce type ne sont pas l'apanage exclusif de la MH Rh. Bien d'autres étiologies peuvent en être responsables. Dans le premier de ces deux cas, l'accouchement, provoqué et accéléré par des injections d'ocytociques, s'est déroulé très rapidement, et l'enfant a pu souffrir d'un certain degré d'anoxie *in utero*.

On peut donc considérer que le pourcentage de 95 % de succès obtenus actuellement dans la MH Rh, chez les enfants nés vivants, correspond à des guérisons complètes, sans séquelle.

CONCLUSIONS

I. Les progrès réalisés depuis 1941 dans la connaissance de la maladie hémolytique due au facteur Rh (MH Rh), son dépistage et son traitement, ont été spectaculaires. Cependant, de nombreux problèmes restent encore à résoudre. Nous avons tenté de les étudier tels qu'ils se posent chronologiquement, à la lumière de la littérature, déjà très abondante, et de l'expérience de dix années que représentent 541 observations de MH Rh.

II. *En présence d'un couple femme Rh-négatif, mari Rh-positif, il s'agit en pratique :*

1. De préciser le risque d'immunisation anti-Rh couru par la femme — et ceci nous oblige à discuter la pathogénie de l'immunisation anti-Rh, qui reste encore assez mal élucidée : le passage transplacentaire des globules rouges du fœtus à la mère semble le mécanisme certain, mais la rareté de l'immunisation obstétricale, comparée à l'immunisation transfusionnelle, n'a pas reçu d'explication absolument satisfaisante. Nos statistiques personnelles confirment les variations du risque en fonction de la compatibilité ABO des époux, du génotype rhésus du père, et du nombre des grossesses.

2. De définir la conduite à tenir, qui se résume à la recherche systématique de l'immunisation à chaque grossesse. Certes, le « rendement » de ce dépistage sur 50 000 femmes examinées au titre de groupage prénatal systématique, est faible.

III. *Chez la femme enceinte Rh-négatif immunisée, il s'agit :*

1. De prévoir, d'une part, si l'enfant sera Rh-positif, d'autre part, quelle sera la gravité de son atteinte : les résultats de

ces deux séries de recherches sont nettement meilleurs en ce qui concerne le premier point que le second.

2. De mettre en œuvre, au cours de la grossesse, un traitement préventif dans le but d'éviter la mort du fœtus *in utero* (laquelle en l'absence de traitement survient une fois sur 5). L'accouchement anticipé provoqué reste la seule arme ayant fait la preuve de son efficacité : assez critiqué à l'étranger, il a depuis 1949 été largement appliqué par les accoucheurs français, lyonnais en particulier ; il a permis d'abaisser la mortalité *in utero* au-dessous de 15 %.

IV. *A la naissance d'un enfant Rh-positif de mère immunisée*, les problèmes sont d'ordre diagnostique et thérapeutique :

— Le diagnostic est facile sur les données du laboratoire ;

— Les indications thérapeutiques (celles de l'exsanguino-transfusion précoce) sont plus délicates à codifier : là encore, le laboratoire est le meilleur guide, grâce à deux critères : hémoglobine et bilirubine cordonales, qui doivent être appréciées en fonction de leur valeur chez le nouveau-né normal.

V. *La surveillance du nouveau-né atteint de MH Rh*, franchi le cap des vingt-quatre premières heures, est dominée par le risque de l'ictère nucléaire ; si ce syndrome est bien connu anatomiquement et cliniquement, sa pathogénie pose encore des problèmes ; mais il peut actuellement être évité grâce au contrôle de la bilirubinémie et à l'exsanguino-transfusion de drainage.

Les autres menaces, ictère obstructif et anémie secondaire, sont moins graves.

VI. Le diagnostic et le traitement de la MH Rh peuvent poser des problèmes particuliers si l'immunisation n'a pas été dépistée et si l'enfant est vu tardivement, comme c'est le cas pour les malades vus dans les services de pédiatrie.

VII. Les résultats du traitement de la MH Rh sont très variables, et dépendent du dépistage. Ils sont excellents s'il

y a un dépistage prénatal ; lui seul permet de décider en temps utile d'une interruption de la grossesse ; la mortalité, chez les enfants nés vivants, est inférieure à 5 ‰.

Dans les cas où la grossesse n'a pas été surveillée, et si l'enfant ne succombe pas *in utero*, un dépistage très efficace peut être fait à la naissance, grâce à l'éducation du personnel des maternités.

Mais les services de pédiatrie observent encore beaucoup de cas graves, parce que le diagnostic a été fait trop tardivement.

Vu, LE DOYEN :

A. HERMAMN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

P^r PIGEAUD.

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 1^{er} juin 1961.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL
DE L'UNIVERSITÉ,

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie ne comporte que les références citées dans le texte.

1. ABELSON N. M., BOGGS T. R. Jr. — Spectrophotometric absorption patterns in erythroblastosis fetalis. *Am. J. Dis. Child.*, **86**, 461, 1953.
2. ABELSON N. M., BOGGS T. R. Jr. — Plasma pigments in erythroblastosis fetalis. *Pediatrics*, **17**, 452 et 461, 1956.
3. ABELSON N. M., MAC ALLISTER R. M., GREENE A., CORIELL L.-L. — Studies of Rh-sensitivity after repeated injections of Salk vaccine. *J.A.M.A.*, **159**, 238, 1955.
4. ABRAHAMOV A., DIAMOND L. K. — Reduction of oxygen-carrying capacity of Rh-positive erythrocytes coated with anti-D antibodies. *Am. J. Dis. Child.*, **97**, 380, 1959.
5. AIDIN R., CORNER B., TOVEY G. — Kernicterus and prematurity. *Lancet*, **1**, 1153, 1950.
6. AKERREN Y. — Prolonged jaundice in the newborn associated with congenital myxedema. A syndrome of practical importance. *Acta paed.* (Upsalla) **43**, 411, 1954.
7. ALLEN F. H. Jr., DIAMOND L. K. — Prevention of kernicterus : management of erythroblastosis fetalis according to current knowledge. *J.A.M.A.*, **155**, 1209, 1954.
8. ALLEN F. H. Jr., DIAMOND L. K. — Erythroblastosis fetalis. *New Engl. J. Med.*, **257**, 659, 761, 705, 1957.
9. ALLEN F. H. Jr., DIAMOND L. K., CRAIG J. M. — Cause of anemia in erythroblastosis fetalis. *Am. J. Dis. Children*, **96**, 4, 505, 1958.
10. ALLEN F. H. Jr., DIAMOND L. K., JONES A. R. — Erythroblastosis fetalis. IX. Problems of stillbirth. *New Engl. J. Med.*, **251**, 453, 1954.
11. ALLEN F. H. Jr., DIAMOND L. K., VAUGHAN V. C. — Erythroblastosis fetalis. Prognosis in relation to history, maternal titer and length of fetal gestation. *Pediatrics*, **6**, 441, 1950.
12. ALLEN F. H. Jr., DIAMOND L. K., VAUGHAN V. C. III. — Erythroblastosis fetalis. VI. Prevention of kernicterus. *Am. J. Dis. Child.*, **80**, 779, 1950.

13. ALLEN F. H. Jr., DIAMOND L. K., WATROUS J. B. Jr. — Erythroblastosis fetalis ; value of blood from female donors for exchange transfusion. *New Engl. J. Med.*, **241**, 799, 1949.
14. ALLEN F. H., NEWEL J. L. — Naturally occurring anti-Rh antibody. *New Engl. J. Med.*, **259**, 236, 1958.
15. ALLISON A. C. — Danger of vit. K to newborn. *Lancet*, **1**, 669, 1955.
16. AMATUZIO D. S., WEBER L. J., NESBITT S. — Bilirubin and protein in the CSF of jaundiced patients with severe liver disease with and without hepatic coma. *J. Lab. Clin. Med.*, **41**, 615, 1953.
17. AMES R., SYLLM I., RAPOPORT S. — Effect of infusions of citrated plasma on plasma citrate level of infants. *Pediatrics*, **6**, 361, 1950.
18. ANDERSON J. R. — Groupes sanguins, iso-immunisation et érythroblastose foétale chez le lapin. *Pathologie et biologie. Vol. 6. VII, VIII*, p. 617, 1958.
19. ANDREWS L. G. — Sepsis following exchange transfusion for group B incompatibility. *J. Obst. Gyn. British Empire*. **64**, 6, 921. 1957.
20. ARIAS I. M., LONDON I. M. — Bilirubin glucuronide formation in vitro : demonstration of defect in Gilbert's disease. *Science*, **126**, 563, 1957.
21. ARIAS I. M., LONDON I. M. — Conversion of « indirect » to « direct » reacting bilirubin by human and rat liver in vitro and studies of a defect in bilirubin conjugation in constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease). *Clin. Res. Proc.*, **5**, 213, 1957.
22. ARIAS I. M., LOWY B. A., LONDON I. M. — Studies of glucuronide synthesis and of glucuronyl transferase activity in liver and serum (abstract). *J. Clin. Invest.*, **37**, 875, 1958.
23. ARMITAGE P., MOLLISON P. L. — Further analysis of controlled trials of treatment of hæmolytic disease of the newborn. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, **60**, 605, 1953.
24. ARNOLD D. P., ALFORD K. M. — New technic for replacement transfusion in treatment of hemolytic disease of newborn infant. *J. Pediat.*, **32**, 113, 1948.
25. ASCHOFF L. — *Lectures in pathology.*, p. 243. Hæber, New York, 1924.
26. ASTERIADOU-SAMARTZIS E., LEIKIN S. — The relation of vitamin K to hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, **21**, 397, 1958.
27. AXELROD J., SCHMID R., HAMMAKER L. — Biochemical lesion in congenital non obstructive, non hemolytic jaundice. *Nature (London)*, **180**, 1426, 1957.

28. BAIN A. D., BOWIE J. H., FLINT W. F., BEVERLEY J. K. A., BEATTIE C.-P. — Congenital toxoplasmosis simulating hæmolytic disease of the newborn. *J. Obst. Gyn. Brit. Empire*, **63**, 826, 1956.
29. BAKAY L. — *The blood brain barrier*. Thomas, Springfield, 1956, pp. 80 et seq.
30. BAKER J. B. E., BENTALL H. H., DREYER B., MELROSE D. G. — Arrest of isolated heart with potassium citrate. *Lancet*, **273**, 555, 1957.
31. BAKKER J. C., W. — Ueber den icterus gravis und Kernikterus bei frühgeburten ohne nachweislichen ABO und rhesus blutgruppen-antagonismus. *Acta Pædiat. Uppsala*, **43**, 529, 1954.
32. BAKS. — *Pediatrica Polska*, **7**, 681, 1954.
33. BAMATTER F., JEANDET J., HAMPAL A. — L'ictère physiologique néo-natal. *XVII^e congrès de l'Ass. des pédiatres de langue française*. Montpellier, oct. 1959. *Rev. Inter. Hépatol.* Edit. Paris, 1959.
34. BANSILLON E., NOTTER A., JOUVENCEAUX A., BERTRAND S. — Ictère grave du nouveau-né chez un premier-né. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.*, **5**, 181, 1953.
35. BARCROFT J. — *Researches on prenatal life*, Oxford, 1946.
36. BAUX R., FERRIER Y., DUCOS J., BIERMÉ R., COMBEL R. — Anasarque foeto-placentaire par iso-immunisation au facteur Rh. Diagnostic par amniographie et détermination du groupe fœtal avant la naissance. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. de Langue Française*, **10**, 1, 100, 1958.
37. BEHNSEN G. — Ueber die Farbstoffspeicherung im Zentralnervensystem der weissen Maus in verschiedenen Altersuständen. *Zeitschr. f. Zellforsch u. mikr. Anat.*, **4**, 515, 1927.
38. BERLINER K. — The effect of calcium injection on the human heart. *Am. J.M. Sc.*, **191**, 117, 1936.
39. BERNHEIM M., BERTRAND J. — Ictère néo-natal prolongé et myxœdème congénital. *Pédiatrie*, 1959, p. 161.
40. BERTRAND I., BESSIS M., SEGARRA OBIOL J. M. — *L'ictère nucléaire*. Masson, éd. Paris, 1952.
41. BESSIS M. — *Revue d'hémat.*, **1**, 167, 1946.
42. BESSIS M. — Immunisation anti-Rh et panréactivation des anticorps anti-Rh. Description d'un nouveau test biologique. *Revue d'hémat.*, **1**, 70, 1946.
43. BESSIS M. — *La maladie hémolytique du nouveau-né*. Masson et Cie, 1947.

44. BESSIS M., FREIXA P. — Etudes sur l'ictère hémolytique expérimental par injection et ingestion d'antisérum. *Revue d'hémat.*, **2**, 114, 1947.
45. BETKE K. — Icterus neonatorum gravis als manifestation einer hereditären Sphärocytose. *Ztschr. Kinderh.*, **78**, 359, 1956.
46. BEVIS D.C.A. — The antenatal prediction of hæmolytic disease of the newborn. *Lancet*, **1**, 395, 1952.
47. BIALKIN G., HARRIS L. — Clinical Kernicterus and congenital hypothyroidism. *New York State J.M.*, **58**, 1, 101, 1958.
- 47 bis. BIERMÉ R., DUCOS J., BOURBON P. — Etude d'un nouveau traitement de l'hyperbilirubinémie indirecte de la période néo-natale. 1^{ers} résultats. *Sem. Hôp. Paris*, **36**, 7, 431, 1960.
48. BIGGS R., MAC MILLAN R. L. — The errors of some hematological methods as they are used in a routine laboratory. *J. Clin. Path.*, **1**, 269, 1948.
49. BILLING B. H., COLE P. G., LATHE G. H. — Increased plasma bilirubin in new born infants in relation to birthweight. *Brit. M.J.*, **2**, 1263, 1954.
50. BILLING B. H., LATHE G. H. — The excretion of bilirubin as an ester glucuronide, giving the direct van den Bergh reaction. *Biochem. J.*, **63**, 6 P, 1956.
51. BLANCHAEER M. — *Canad. Paed. Soc. Meet. Winnipeg*, 1957.
52. BOGGS T. R. Jr. — Exchange transfusion as a therapeutic measure with special reference to its use in erythroblastosis fetalis. *Progress in hematology*, **1**, 47, 1956. (Toccantins, éd.).
53. BOGGS T. R. Jr., ABELSON N. — An early and reliable guide in the prognosis and management of erythroblastosis fetalis. *Am. J. Dis. Child.*, **88**, 506, 1954.
54. BOLANDE R. P., TRAISMAN H. S., PHILIPSBORN H. F. Jr. — Electrolyte considerations in exchange transfusions for erythroblastosis fetalis. *J. Pediat.*, **49**, 401, 1956.
55. BOLLMAN J. L. — *Bile pigments of serum in disease of liver* : in Hepatitis Frontiers, éd. by F.W. Hartman and ass. Henry Ford Hospital Internat. Symposium. Boston 1957. Little, Brown and Co, p. 467.
56. BONAR B. — The icteric index in the newborn infant. *Am. J. Dis. Child.*, **50**, 1143, 1935.
57. BONGIOVANNI A. M., EBERLEIN W. R., WESTPHAL M., BOGGS T. — Prolonged turn over rate of hydrocortisone in the newborn infant. *J. Clin. Endocrinology and metabolism.*, **18**, 10, 1127, 1958.
58. BOORMAN K. E., DODD B. E. — Group specific substances A, B, M, N, and Rh ; their occurrence in tissues and body fluids. *J. Path. et Bact.*, **55**, 329, 1943.

59. BOORMAN K. E., DALEY D., DODD B. E. — *Am. J. Obst. Gynec.*, **54**, 281, 1947.
60. BOOTH B. P., DUNSFORD I., GRAND J., MURRAY S. — Hæmolytic disease in first-born infants. *Brit. M.J.*, **2**, 41, 1953.
61. BOREAU Th., DAVID G. — Les indications actuelles de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né. *Presse méd.*, **65**, 715, 1957.
62. BOREAU Th., DAVID G. — La maladie hémolytique périnatale. *R. du praticien*, **8**, 1, 55, 1958.
63. BORUM A., LOYD H. O., TALBOT T. R. — Possible fetal hemorrhage into maternal circulation : report of two cases. *J.A.M.A.*, **164**, 1087, 1957.
64. BOUND J. P., TELFER T. P. — Effect of vitamin K dosage on plasma bilirubin levels in premature infants. *Lancet*, **1**, 720, 1956.
65. BOWEN W. R., WATERS W. J. Jr. — Bilirubin encephalopathy studies related to the site of inhibitory action of bilirubin on brain metabolism. *A.M.A. J. Dis. Child.*, **93**, 21, 1957.
66. BOWLEY C. C. — The effect of cortisone on Rh-sensitized pregnant women. *V^e Congrès internat. de transfusion sanguine. Paris*, 1954. Croutzet, imp., Paris 1955.
67. BOWMAN J. — Absorption of iso-hemagglutinins in the newborn. *Pediatrics*, **16**, 438, 1955.
68. BRADING I., WALSH R. J. — The role of tissue antigens in hæmolytic disease of the newborn. *Australian J. Exper. Biol. et Med., Sc.*, **32**, 213, 1954.
69. BRANCATO G. J. — A source of error in the antenatal diagnosis of erythroblastosis .The importance of performing antibody tests early in pregnancy. *Am. J. Obst. Gyn.*, **69**, 4, 882, 1955.
70. BRENDAMOEN O. J. — Some factors influencing Rh-immunization during pregnancy. *Acta Path. Microb. Scand.*, **31**, 4, 579, 1952.
71. BROMBERG Y. M., SALZBERGER M., ABRHAMOV A. — Does retro-placental hematoma contain fetal blood ? *Am. J. Obst. Gyn.*, **74**, 674, 1957.
72. BROUSSY J., DUCOS J., BAUX R. — Mise en évidence des antigènes du système rhésus dans des cellules de desquamation fœtale obtenues par ponction amniotique. *C.R. des séances de la Soc. de Biol.*, **152**, 4, 671, mars 1958.
73. BROWN A. — Studies on the neo-natal development of the glucuronide conjugating system. *Am. J. Dis. Child.*, **94**, 510, 1957.
74. BROWN A. K., ZUELZER W. W. — Studies on the neo-natal development of the glucuronide conjugating system. *J. Clin. Invest.*, **37**, 332, 1958.

75. BROWN A. K., ZUELZER W. W., BOLLET A. J. — Further studies in glucuronide conjugation in the newborn. *Am. J. Dis. Child.*, **96**, 4, 487, 1958.
76. BROWN A. K., ZÜELZER W. W., ROBINSON A. R. — Clearance of bilirubin from plasma and extravascular space in newborn infants during exchange transfusion. *Am. J. Dis. Child.*, **93**, 274, 1957.
77. BUFFA F., FRANÇOIS P., DAVIDSOHN I. — Hemolytic disease of the newborn. The prognostic value of certain clinical and laboratory data. *Am. J. Clin. Path.*, **26**, 608, 1956.
78. BUNKER J. P., STETSON J. B., COE R., GRILLO H. C., MURPHY A. J. — Citric acid intoxication. *J.A.M.A.*, 157, **1361**, 1955.
79. BURMAN D. — Congenital spherocytosis in infancy. *Arch. Dis. Child.*, **39**, 335, 1958.
80. CALVIN M., EVANS R., BEHRENDT V., CALVIN G. — Rh antigen and haptén. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **61**, 416, 1946.
81. CAMPBELL W. A. B. — Potassium levels in exchange transfusion. *Arch. Dis. in childhood.*, **30**, 154, 513, 1955.
82. CANNEL D. E., VAN WYCK D. J., GILLIES J. D. M. — Hormone therapy and the Rh-factor. *Am. J. Obst. Gyn.*, **73**, 1187, 1957.
83. CARBONE J. V., GRODSKY G.M. — Constitutional non hemolytic hyperbilirubinemia in the rat ; defect of bilirubin conjugation. *Proc. Soc. Exper., Biol. Med.*, **94**, 461, 1957.
84. CARTER B. B. — Maternal Rh sensitization and the clinically normal child. *Am., J. Obst.*, **54**, 879, 1947.
85. CARTER B. B. — Preliminary report on a substance which inhibits anti-Rh serum. *Am. J. Clin. Path.*, **17**, 8, 1947.
86. CARTER B. B. — Rh haptén : its preparation, assay and nature. *J. Immunol.*, **61**, 1, 1949.
87. CARTER B. B., WILLIAMSON A. C., LOUGHREY J., INGRAM C. H. Jr. — Evaluation of Rh-haptén. *Am. J. Obst. Gyn.*, **72**, 655, 1956.
88. CATHIE I.A.B. — Breast feeding in erythroblastosis fetalis. *Brit. M.J.*, **2**, 650, 1947.
89. CAZAL P., SERAPHIN J. — Essais négatifs de préparation d'un haptène Rh selon la méthode de Carter. *Montpellier médical*, **42**, 9, 1048, 1952.
90. CEPPELLINI R. — Réaction directe de Coombs faussement positive liée à la présence chez un nouveau-né d'auto-anticorps froids incomplets d'origine maternelle probable. Rapports du IV^e Congrès Int. de Transf. Sang. Lisbonne, 1951, *Expansion Sc. Fr. Ed.*, Paris, 1952, p. 313.
91. CHAPTAL, JEAN, CAMPO, BONNET. — Le rôle de l'immaturation hépatique dans les ictères du nouveau-né et du nourrisson. 8^e journée d'études sur le nouveau-né et le nourrisson, Paris, oct. 1957.

92. CHAPTAL J., JEAN R., CAMPO C. — Ictère physiologique grave néonatal et ictère familial non hémolytique avec kernicterus. *Sem. Hôp. Paris, Ann. Ped.*, **32**, 3883, 1956.
93. CHAPTAL J., JEAN, CAMPO C., MANDIN. — Sur une technique nouvelle d'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né. 8^e journée d'études sur le nouveau-né et le nourrisson, Paris, oct. 1957.
94. CHILDS B., NAJJAR V. A. — Familial non hemolytic jaundice with kernicterus. A report of two cases without neurologic damage. *Pediatrics*, **18**, 3, 369, 1956.
95. CHILDS B., SIDBURY J. B., MIGEON C.-L. — Observations on glucuronic acid conjugation in patients with familial non hemolytic jaundice and their families. *Am. J. Dis. Children*, **96**, 4, 487. 1958.
96. CHOLLET-DARREMONT M. M. — Recherche sur l'aptitude à l'immunisation anti-Rh des femmes Rh-négatif dont les mères sont Rh-positif. Thèse, Bordeaux, 1958. Ed. universitaires.
97. CHOWN B. — The Rh factor in the clinic and the laboratory. Blood. Special issue, N° 2. Grune et Stratton, New York, 1948, p. 155.
98. CHOWN B. — Anæmia from bleeding of the foetus into the mother's circulation. *The Lancet*, **266**, 1213, 1954.
99. CHOWN B. — On a search for rhesus antibodies in very young foetuses. *Arch. dis. Childhood*, **30**, 151, 232, 1955.
100. CHOWN B. — The place of early induction in the management of erythroblastosis fetalis. *Canad. Med. Ass. J.*, **78**, 4, 252, 1958.
101. CHOWN B., LEWIS M. — A B O and Rh antigens of fetuses of about 45 and 55 days. *Canad. Med. Ass. J.*, **58**, 504, 1948.
102. CHRISTENSEN J. F. — Prolonged icterus neo-natorum and congenital myxedema. *Acta pædiat. Uppsala*, **45**, 367, 1956.
103. CLAIREAUX A. — Hæmolytic disease of the newborn : part II, Nuclear Jaundice (kernicterus). *Arch. Dis. Childh.*, **25**, 61, 1950.
104. CLAIREAUX A. E., COLE P. G., LATHE G. H. — Icterus of the brain in the newborn. *Lancet*, **2**, 1226, 1953.
105. CLEARKIN K. P. — Effect of adrenocorticotrophic hormone on clinical and experimental anæmia. *Lancet*, **1**, 183. 1952.
106. COHEN F., ZUELZER W. W., EVANS M. M. — Identification of blood group antigens and minor cell populations by the fluorescent antibody method. *Blood*, **15**, 384, 1960.
107. COLE P. G., LATHE G. H. — The separation of serum pigments giving the direct and indirect van den Bergh reaction. *J. Clin. Path.*, **6**, 99, 1953.
108. COLE P. G., LATHE G. H., BILLING B. H. — Separation of the bile pigments of serum, bile and urine. *Biochem. J.*, **57**, 514, 1954.

109. COLEBATCH J. H., PITT D., MADDISON T. G. — Fœtomaternal transfusions : another case of post hæmorrhagic anæmia in the newborn. *M.J. Austr.*, **2**, 209, 1956.
110. CORNBATH M., KRAMER I., KELLY A. B. — Rh iso-immunisation associated with regurgitation jaundice beginning in utero : a report of two patients. *A.M.A. J. Dis. Children.*, **90**, 628, 1955.
111. COURVILLE C. B. — Cerebral anoxia. *Los Angeles. San Lucas Press*, 1953.
112. CRAIG J. M. — Sequences in the development of cirrhosis of the liver in cases of erythroblastosis fetalis. *Arch. Path. Chicago*, **49**, 665, 1950.
113. CRAIG J. M., LANDING B. H. — Form of hepatitis in neo-natal period simulating biliary atresia. *A.M.A. Arch. Path.*, **54**, 321, 1952.
114. CRAWFORD H., CUTBUSH M., MOLLISON P. L. — Blood **8**, 620, 1953.
115. CREGER W., STEELE M. — Human feto-maternal passage of erythrocytes. *New Engl. J. Med.*, **256**, 158, 1957.
116. CREMER R. J., PERRYMAN P. W., RICHARDS D. H. — Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet*, **7030**, 1094, 1958.
117. CRIGLER J. F., NAJJAR V. A. — Congenital non hæmolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics*, **10**, 169, 1952.
118. CROSBY W. H., HOWARD J. M. — The hematologic response to wounding and to resuscitation accomplished by large transfusion of stored blood. A study of battle casualties in Korea. *Blood*, **195**, 9, 439.
119. CROSSE V. M., MEYER T. C., GERRARD J. W. — Kernicterus and prematurity. *Arch. Dis. Childh.*, **30**, 501, 1955.
120. DAMESHEK W., ROSENTHAL M. C., SCHWARTZ L. — The treatment of acquired hemolytic anemia with adrenocorticotrophic hormon. *New. Engl. J. Med.*, **244**, 117, 1951.
121. DANOFF S., BOYER A., HOLT E. — Observations on the control of bilirubinemia. *Am. J. Dis. Children.*, **96**, 4, 440, 1958.
122. DANOFF S., BOYER A., HOLT E. — The treatment of hyperbilirubinemia of the newborn with sodium glucuronate. *Pediatrics*, **23**, 570, 1959.
123. DANOFF S., GRANTZ C., BOYER A., HOLT L. E. — Reduction of indirect bilirubinemia « in vivo ». *Lancet*, **1**, 316, 1958.
124. DAVID G. — Les anasarques fœto-placentaires par incompatibilité sanguine. Problèmes physiopathologiques et premiers résultats thérapeutiques. *Gynéc. et Obst.*, **57**, 362, 1958.
125. DAVID G., BOREAU T., INGRAND F., MAIGRET P. — L'ictère de la maladie hémolytique du nouveau-né. *XVIII^e Congrès de l'Ass. des pédiatres de langue française, Montpellier*, oct. 1959. *Rev. Inter. Hépatol.* Edit., Paris, 1959.

126. DAVID G., MAIGRET P., PINON E. — Technique classique d'exsanguino-transfusion. *Transfusion*, II, 2, 93, 1959.
127. DAVIDSOHN I., STERN K., MACKEVICIUTE M. — Relationship of the A B O system to Rh sensitization in pregnancy. *Proc. 6th congress Internat. Soc. Blood Transf.* Holländer, ed., 1956, p. 1.
128. DAVIDSON L. T., MERRIT K. K., WEECH A. A. — Hyperbilirubinemia in the newborn. *Am. J. Dis. Children*, 61, 958, 1941.
129. DAY R. — Alum. Assoc. Babies Hosp. *Abstracts of scientific Meeting*, oct. 1953.
130. DAY R. L. — Inhibition of brain respiration in vitro by bilirubin. Reversal of inhibition by various means. *Am. J. Dis. Children*, 88, 504, 1954.
131. DAY R. — Kernicterus. Further observations on the toxicity of heme pigment. *Pediatrics*, 17, 925, 1956.
132. DAY R., HAINES M. S. — Intelligence quotients of children recovered from erythroblastosis fetalis since the introduction of exchange transfusion. *Pediatrics*, 13, 333, 1954.
133. DAY R., JOHNSON L. — Kernicterus. *Progress in hematology*. Tocantins ed., vol. II, p. 133.
134. DE BRUIJNE J. I., VAN CREVELD S. — On the cause of nuclear jaundice in neo-natal sepsis with jaundice. *Arch. Dis. Childhood*, 23, 84, 1948.
135. DE BRUIJNE J. I., VAN CREVELD S., LIEM KHE HOO. — Clotting factors in hæmolytic disease of the newborn. II Thrombocytopenia after replacement transfusion. *Etudes néo-natales*, 5, 3, 109, 1956.
136. DE COSTA E. J., GERBIE A. B., POTTER E. L. — Cortisone and erythroblastosis. *Obst. and Gynec.*, 3, 131, 1954.
137. DECOULANGE R. — Maladie hémolytique ne touchant que les garçons. *Transfusion*, III, 1, 100, 1960.
138. DE MARSH Q. B., WINDLE W. F., ALT H. L. — Blood volume of newborn infants in relation to early and late clamping of the umbilical cord. *Am. J. Dis. Child.*, 63, 1123, 1942.
139. DEREYMAEKER A. — *Ictère nucléaire*. Masson et Cie. Paris, 1949.
140. DESFORGES J. F., O'CONNEL L. G. — Hematologic observations on the course of erythroblastosis fetalis. *Blood*, 10, 802, 1955.
141. DESFORGES J. F., VILLADOLID T. O. — The failure of hydrocortisone to affect neo-natal jaundice. *Am. J. Dis. Children*, 91, 2, 126, 1956.
142. DETERLING R. A., NELSON F., BHONSLAY S., HOWLAND W. — Study of basic physiologic changes associated with hypothermia. *A.M.A. arch. Surg.*, 70, 87, 1955.

143. DIAMOND L. K. — Progress report to committee on medical research of the office of scientific research and development. *O.E.M. c.m.r.*, **384**, nov. 1944.
144. DIAMOND L. K. — Medical progress : clinical importance of the Rh blood type. *New. Engl. J.M.*, **232**, 447, 1945 et **232**, 475, 1945.
145. DIAMOND L. K. — Erythroblastosis fetalis or hemolytic disease of the newborn. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **40**, 546, 1947.
146. DIAMOND L. K., ALLEN F.-H. Jr., THOMAS W. O. — Erythroblastosis fetalis ; treatment with exchange transfusion. *New engl. J. Med.*, **244**, 39, 1951.
147. DIAMOND L. K., BLACKFAN K. D., BATY J. M. — Erythroblastosis fetalis with its association with universal edema of fetus, icterus gravis neo-natorum, and anemia of the newborn. *J. Pediat.*, **1**, 269, 1932.
148. DIAMOND L. K., DENTON. — Rh agglutination in various media with particular reference to the value of albumin. *J. Lab. Clin. Med.*, **31**, 821, 1945.
149. DIAMOND L. K., VAUGHAN V. C. III, ALLEN F. H. Jr. — Erythroblastosis fetalis : III Prognosis in relation to clinical and serologic manifestations at birth. *Pediatrics*, **6**, 630, 1950.
150. DINE M. — Hyperbilirubinemia in the newborn premature infant (abstract) *Am. J. Dis. Children*, **88**, 810, 1954.
151. DOCKERAY G. C., SACHS H. — Rh antibodies in the maternal circulation without clinical manifestations of erythroblastosis in the child. *J. Immunol.*, **48**, 241, 1944.
152. DOERNER A., NAEGELE C. F., REGAN F. D., SHANAPHY J. F., EDWARDS W. B. — Effect of cortisone on sensitized Rh-negative pregnant women and an erythroblastotic infant. *J.A.M.A.*, **147**, 12, 1951.
153. DONOHUE W. L., FREMES I. A. — Maternal iso-immunization without evidence of clinical erythroblastosis in the newborn. *J. Lab. Clin. Med.*, **33**, 526, 1948.
154. DOTZAUER. — *Zeitsch. Kinderheilk*, **72**, 362, 1953.
155. DOUGLAS J. F., KING C. G. — The metabolism of uniformly labelled D glucuronic acid C 14 in the guinea pig. *J. Biol. Chem.*, **198**, 187, 1952.
156. DUCROT H. — Les accidents dus à l'apport de citrate au cours des transfusions massives. *Presse méd.*, **67**, 857, 1959.
157. DUNSFORD I. — Proof of fetal antigens entering the maternal circulation. *Proc. 6th congress internat. soc. of blood transfusion* (1956). Holländer, éd., p. 21.

158. DUTTON G. J. — Glucuronide synthesis in fetal liver and other tissues. *Biochem. J.*, **71**, 141, 1959.
159. DUTTON G. J., STOREY I.D.E. — Uridine compounds in glucuronide metabolism I. Formation of glucuronides in liver suspensions. *Biochem. J.*, **57**, 275, 1954.
160. DYER I, SMITH R.C., DENT J., DERBES V., DAVENPORT J. — Use of cortisone in the prevention of erythroblastosis in infants of Rh-sensitized mothers. *Am. J. Obst. Gyn.*, May 1955, p. 1084.
161. EFFLER D. B., GROVES L. K., SONES F. M., KNIGHT H. F., KOLFF W. J. — Elective cardiac arrest. *J. Thoracic., Surg.*, **34**, 500, 1957.
162. EHRENBERG C. J. — Report on treatment of obstetric Rh iso-immunization with haptén. *Journal Lancet*, **85**, 275, 1955.
163. EISENBERG F., FIELD J. B., STETTEN D. — Studies on glucuronide conjugation in man. *Arch. Biochem.*, **59**, 297, 1955.
164. ERNSTER L., HERLIN L., ZETTERSTROM R. — Experimental studies on the pathogenesis of kernicterus. *Pediatrics*, **20**, 647, 1957.
165. EVANS T. N. — Preterm delivery of erythroblastotic infants. *Am. J. Obst. Gyn.*, **72**, 312, 1956.
166. FADEL E. J., CARRASCO E. D., SIMMERING J. B. — Feto-maternal transfusion with consequent neo-natal anemia. *Am. J. Clin. Path.*, **31**, 530, 1959.
167. FARQUHAR J. W., LEWIS I. C. — Replacement transfusion ; technique in newborn. *Lancet*, **1**, 953, 1949.
168. FARQUHAR J. W., SMITH H. — Clinical and biochemical changes during exchange transfusion. *Arch. Dis. Childhood*, **53**, 168, 142, 1958.
169. FASHENA G. J. — Mechanism of hyperbilirubinemia in the newborn infant. *Am. J. Dis. Children*, **76**, 1, 196, 1948.
170. FINDLAY L. — *Arch. Dis. Childh*, **21**, 195, 1946.
171. FINDLAY L., HIGGINS G., STAINER M. W. — Icterus neonatorum : its incidence and cause. *Arch. Dis. Childh.*, **22**, 65, 1947.
172. FIRT P., HEJHAL L. — Treatment of severe hæmorrhage. *Lancet*, **2**, 1132, 1957.
173. FISCH L., OSBORN D. A. — Congenital deafness and hæmolytic disease of the newborn. *Arch. Dis. Childh.*, **29**, 309, 1954.
174. FISHER O. D. — Influence of selective induction of labour on mortality in hæmolytic disease of the newborn. *Brit. M. J.*, **1**, 615, 1957.
175. FORSTER F. M., MAC CORMICK R. A. — Kernicterus unassociated with erythroblastosis fetalis. *J. Neuropath. and Exper. Neurol.*, **3**, 379, 1944.

176. FRANCE N. E. — Inclusion disease in childhood. *Arch. Dis. Childhood*, **26**, 588, 1951.
177. FRANÇOIS R., DREYFUS B., MOURIQUAND C., BERTRAND J., RUITTON UGLIENGO A. — Polycorie glycogénique du foie chez deux frères, par insuffisance en glucose-6-phosphatase. *Sem. Hôp. Paris*, 30 novembre 1957.
178. FREIESLEBEN E. — Prognosis of erythroblastosis fetalis in relation to maternal history and antibody titer. 5^e Congrès Soc. Internat. Transf. Sang, Paris, 1954. Croutzet, imp., Paris, 1955.
179. FREIESLEBEN E., FUCHS F., KNUDSEN E. E., RIIS P. — Determination of fetal blood groups before birth. *Proc. 6th congress Internat. Blood Transf. Boston*, sept. 1956. Holländer, éd., p. 24.
180. FRIESEN S. R., NELSON R. M. — Occurrence of massive generalised wound bleeding during operation with reference to possible role of blood transfusion in its etiology. *Am. Surgeon*, **17**, 609, 1951.
181. FROLICH A., MIRSKY I. A. — Susceptibility to convulsions in relation to age. II Influence of bile in rats. *Proc. Soc. Exper. Biol.*, **50**, 25, 1942.
182. FURMAN R. A., HELLERSTEIN H. K., STARTZMAN V. V. — Electrocardiographic changes occurring during course of replacement transfusions. *J. Pediat.*, **38**, 45, 1951.
183. GABRIEL H. — *La maladie hémolytique péri-natale*. Thèse, Lyon, 1954.
184. GABRIEL H., FOURNIE G. — Le placenta et les fonctions placentaires dans les iso-immunisations anti-Rhésus. *Maternité*. Oct. 1958.
185. GABRIEL H., JOUVENCEAUX A. — La disparition pratique de l'ictère nucléaire, au cours et en dehors de la maladie hémolytique du nouveau-né. XVII^e Congrès Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue française. Marseille, 1957.
186. GAIRDNER D., MARKS J., ROSCOE J. D. — Blood formation in infancy. I The normal bone marrow. II Normal erythropoiesis. *Arch. Dis. Childh.*, **27**, 128 et 214, 1952.
187. GARZON H. L. — La cortisone dans l'iso-immunisation maternelle et la maladie hémolytique du nouveau-né. *Revue belge path. méd. expér.*, **24**, 243, 1955.
188. GASSER K. — Die h molytische Frühgeburtan mie mit spontaner Innenk rperbildung. *Helvet. P d. Acta*, **8**, 491, 1953.
189. GAUCHERAND J., REVOL L., JOUVENCEAUX A. — A propos de deux sauvetages acrobatiques de maladies hémolytiques du nouveau-né. Plaidoyer en faveur de l'accouchement prématuré provoqué. *Montpellier médical*, nov. 1952, né 9.

190. GELDERS M. H., BOONE G. — Specificité de la réaction à l'anti-globuline (réaction de Coombs). Réaction positive due à la fixation par les hématies d'un nouveau-né de cryo-agglutinines incomplètes. *Livre jubilaire du Dr A. Hustin. Bruxelles*, 1954, p. 98.
191. GELLIS S. S., HSIA D. Y. Y. — Jaundice in infancy. *Pediatric clinics North America*, p. 449, 1955.
192. GERRARD J. W. — Kernicterus. *Brain*, **75**, 526, 1952.
193. GERRARD J. W. — Icterus gravis and cirrhosis of the liver. *Brit. M.J.*, **1**, 1385, 1952.
194. GIBLETT E., VARELA J., FINCH J. — Damage of the bone marrow due to Rh-antibody. *Pediatrics*, **17**, 37, 1956.
195. GILMOUR J. R. — Erythroblastosis fetalis. *Arch. Dis. Childh.*, **19**, 1, 1944.
196. GITLIN D., JANEWAY C. A. — The dynamic equilibrium between circulating and extravascular plasma proteins. *Science*, **118**, 301, 1953.
197. GOLDBLOOM A., LUBINSKI H. — Anti-Rh agglutinins in the maternal blood without symptoms of hemolytic anemia in the newborn infant. *J. Pediat.*, **28**, 83, 1946.
- 197 bis. GOTLIEB A., PESAH J., SIMON A. — The role of lysolecithin and cholesterol in icterus neonatorum. *Harefuah*, **59**, 111, 1960.
198. GOVAN A. D., SCOTT J. M. — Kernicterus and prematurity. *Lancet*, **264**, 6761, 611, 1953.
199. GRAHAM B. C., HEYN R. M. — Acid base homeostasis during exchange transfusion of newborn infants with preserved blood. *Pediatrics*, **15**, 241, 1955.
200. GREENBERG R., GARDNER L. I., LIPPERT A. A. — *Am. J. Dis. Childr.*, **96**, 520, 1958.
201. GRIMBLE A. S. — Congenital syphilis. Confusion with erythroblastosis fetalis. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, **63**, 892, 1956.
202. GRODSKY G. M., CARBONE J. V. — The synthesis of bilirubin glucuronide by tissue homogenates. *J. Biol. Chem.*, **226**, 449, 1957.
203. GRODSKY G. M., CARBONE J. V., FANSKA R. — Enzymatic defect in metabolism of bilirubin in fetal and newborn rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, **97**, 291, 1958.
204. GRONTOFT O. — Intracranial hæmorrhage and blood brain barrier problems in the newborn. *Acta Path. et Microbiol. Scand.*, (Suppl. 100), 1954.
205. GRÔVE-RASMUSSEN M., SHAW R. S., DREISLER N. — Stimulation of Rh-antibodies in an Rh-negative patient with hæmophilia. *New Engl. J. M.*, **252**, 673, 1955.

206. GRUNDORFER J. — Latent hemolytic disease of the newborn infant. *J. Pediat.*, **40**, 172, 1952.
207. GUNN C. K. — Hereditary acholuric jaundice in new mutant strain of rats. *J. Hered.*, **29**, 137, 1938.
208. GUNSON H. H. — Neonatal anemia due to fetal hemorrhage into the maternal circulation. *Pediatrics*, **20**, 3, 1957.
209. GUSTAFSON J. E. — Electrocardiographic changes in exchange transfusion. *J. Pediat.*, **39**, 593, 1951.
210. HAMILTON E. G., BROCKLAND M. E. — The results of treatment with Rh hapten. *Am. J. Obst. Gyn.*, **60**, 813, 1950.
211. HANSEN K.-B., ANDERSEN J. — Blood changes in hemolytic anemia under A.C.T.H. therapy. *Blood*, **7**, 12, 1210, 1952.
212. HANZON V. — Liver cell secretion under normal and pathological conditions studied by fluorescence microscopy on living rats. *Acta Physiol. Scand.*, **28**, (Suppl. 101), 1, 1952.
213. HARRIS R. C., ANDERSEN D. H., DAY R. L. — Obstructive jaundice in infants with normal biliary tree. *Pediatrics*, **13**, 293, 1954.
214. HARRIS R. C., LUCEY J. F., MAC LEAN J. R. — Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma. *Pediatrics*, **21**, 875, 1958.
215. HART A. P. — Familial icterus gravis of the newborn and its treatment. *Canad. Med. Ass. J.*, **15**, 1008, 1925.
216. HAUPT H., KREBS H. — Recherches sur l'exsanguino-transfusion en cas de maladie hémolytique du nouveau-né. *Méd. Hygiène*, **18**, 457, 171, 1960.
217. HEDENSTEDT S., NÆSLUND J. — Investigations of the permeability of the placenta with the help of elliptocytes. *Acta med. Scand.* (Suppl. 170), 126, 1946.
218. HEDENSTEDT S., VAHLQUIST B. — The erythrocyte turnover during the neo-natal period. Experiments with elliptocyte transfusions to newborns. *Acta Pædiat.*, **35**, 355.
219. HEISTO H. — Rh immunization in pregnancy and allergy. *Acta Path. Microb. Scand.*, **37**, 1, 58, 1955.
220. HELLMAN L. M., HERTIG A. T. — Pathological changes in the placenta associated with erythroblastosis of the fetus. *Am. J. Path.*, **14**, 111, 1938.
221. HERLITZ C. W. — *Acta pædiat. Stockh.*, **12**, 1, 1927.
222. HIRSCH A. — Die physiologische Ikterusbereitschaft des Neugeborenen. *Ztschr. f. Kinderh.*, **9**, 196, 1913.

223. HOFF H. E., STANSFIELD H. — Ventricular fibrillation induced by cold. *Am. Heart J.*, **38**, 193, 1949.
224. HOLLANDER L. — *Helv. Pædiat. Acta*, **7**, 512, 1952.
225. HOLMAN G. H. — Studies on physiologic hyperbilirubinemia of negro and white premature infants. *Pediatrics*, **22**, 1115, 1958.
226. HOLMAN G. H., MIGEON C. J. — A functional enzymatic deficiency of cortisol metabolism in young infants. *Am. J. Dis. Children*, **96**, 524, 1958.
227. HORAN M. — Studies in anemia of infancy and childhood : the hemoglobin count and packed cell volume of normal English infants during the first year of life. *Arch. Dis. Childh.*, **25**, 110, 1950.
228. HOSOI T. — Serological identification of fetal blood in the maternal circulation. *Yokohama Med. Bull.*, **9**, 2, 61, 1958.
229. HOSOI T., MATSUDA I., NAITO T., SHIMIZU S. — Fetal erythrocytes present in the maternal circulation before and after delivery. *Yokohama Med. Bull.*, **10**, 5, 275, 1959.
230. HOWARD J., LUCIA S. P., HUNT M. M., MAC IVOR B. C. — A study of four cases of normal Rh positive infants born to sensitized Rh-negative women. *West. J. Surg. Obst. Gynec.*, **55**, 401, 1947.
231. HOWLAND W. S., BELLVILLE J. W., ZUCKER M. B., BOYAN P., CLIFFTON E. E. — Massive blood replacement. V. Failure to observe citrate intoxication. *Surg. Gyn. Obst.*, **105**, 529, 1957.
232. HOWLAND W. S., SCHWEITZER O., BOYAU C. P., DOTTO A. C. — Physiologic alterations with massive blood replacement. *Surg. Gyn. Obst.*, **101**, 478, 1955.
233. HSIA D. Y. Y. — Discussion. *A.M.A. J. Dis. Children*, **96**, 441, 1958.
234. HSIA D. Y. Y., ALLEN F. H. Jr, GELLIS S. S., DIAMOND L. K. — Erythroblastosis fetalis. VIII Study of serum bilirubin in relation to kernicterus. *New Engl. J. Med.*, **247**, 668, 1952.
235. HSIA D. Y. Y., ALLEN F. H. Jr., GELLIS S. S., DIAMOND L. K. — Serum bilirubi levels in the newborn infant. *J. Pediat.*, **42**, 277, 1953.
236. HSIA D. Y. Y., PATTERSON P., ALLEN F. H., DIAMOND L. K., GELLIS S. S. — Prolonged obstructive jaundice in infancy. General survey of 156 cases. *Pediatrics*, **10**, 243, 1952.
237. HUBINONT P. O., BOUTE M., WILKIN P., BLACKMAN J. H. — Dépistage de l'iso-immunisation maternelle et étude de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Bruxelles méd.*, **33**, n° 6, 1953.
238. HUBINONT P. O., LATIERS P., MASSART-GUIOT T. — Hemolytic disease of newborn due to anti-A. *Blood*, **10**, 167, 1955.

239. HUNT A. L. C. — Comparison of Rh antibody titres and avidity as a guide to prognosis in hæmolytic disease of the newborn. *J. Med. Lab. Technol.*, janv. 1959.
240. HUNTER O. B. Jr. — Cortisone therapy in Rh incompatibilities. *J.A.M.A.*, **154**, 905, 1954.
241. HUNTER O. B. Jr. — Cortisone in the management of hemolytic disease of the newborn. *New York State J. Med.*, p. 1136, april 1955.
242. ISSELBACHER K. J., AXELROD J. — Enzymatic formation of corticosteroid glucuronides. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1070, 1955.
243. ISSELBACHER K. J., MAC CARTHY E. A. — Identification of sulphate conjugate of bilirubin in bile. *Biochem. et Biophys. Acta.*, **29**, 658, 1958.
244. JANDL J. H., JONES A. R., CASTLE W. B. — The destruction of red cells by antibodies in man. I Observations on the sequestration and lysis of red cells altered by immune mechanisms. *J. Clin. Invest.*, **36**, 10, 1428, 1957.
245. JANDL J. H., KAPLAN M. E. — The destruction of red cells by antibodies in man. III Quantitative factors influencing the patterns of hemolysis in vivo. *J. Clin. Invest.*, **39**, 1145, 1960.
246. JAVERT C. T. — Erythroblastosis neonatorum : an obstetrical pathological study of 47 cases. *Surg. Gyn. Obst.*, **74**, 1, 1942.
247. JELIU G., SCHMID R., GELLIS S. — Administration of glucuronic acid to icteric newborn infants. *Pediatrics*, **23**, 92, 1959.
248. JERVIS G. A. — Constitutional non hemolytic hyperbilirubinemia with findings resembling kernicterus. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **81**, 55, 1959.
249. JEUNE M., LARBRE F., MULLER. — Ictère néo-natal prolongé pseudo-malformatif avec thésaurismose lipoïdique de caractère familial. Dyslipoidose ictérigène probable. *Sem. Hôp. Paris*, 30 nov. 1957.
250. JIRSA M., VECEREK B., LEDVINA M. — Di- and monotaurobilirubin similar to a directly reacting form of bilirubin in serum. *Nature, London*, **177**, 895, 1956.
251. JIRSOVA V., JIRSA M., JANOWSKY M. — Importance of the quantitative determination of direct and indirect bilirubin in hæmolytic disease of the newborn. *Acta Pædiat.*, **47**, 179, 1958.
252. JOHNSON L., SARMIENTO F., DAY R. — Studies of kernicterus in genetically jaundiced rats. *Am. J. Dis. Childr.*, **96**, 504, 1958.
253. JONES A. R., DIAMOND L. K., ALLEN F. H. — A decade of progress in the Rh blood group system. *New Engl. J.M.*, **250**, 324, 1954.
254. JOOS H. A., YU P. N., MILLER G. — Electrocardiographic changes during replacement transfusion. *Am. J. Dis. Childr.*, **88**, 471, 1954.

255. JOUVENCEAUX A. — Présentation d'un appareil destiné à maintenir et à réchauffer le nouveau-né au cours de l'exsanguino-transfusion. 2^e Congrès nat. de transf. sang., Bordeaux, 1956. Delmas éd. Bordeaux, 1958.
256. JOUVENCEAUX A. — Deux aspects de l'exsanguino-transfusion du nouveau-né. III^e Congrès nat. transf. sang., Lyon, 1960. Bascou éd. Lyon, 1960.
257. JOUVENCEAUX A. — Détection des modifications quantitatives des anticorps anti-Rh au cours de la grossesse. III^e Congrès nat. transf. sang., Lyon, 1960. Bascou éd., 1960.
258. JOUVENCEAUX A., BRIZARD C. P., REVOL L. — La courbe d'hyperbilirubinémie dans la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rh. 2^e Congrès nat. transf. sang., Bordeaux, 1956. Delmas éd., Bordeaux 1958.
259. JOUVENCEAUX A., BRIZARD C. P., MICHAUD D., REVOL L. — Considérations sur la pathogénie et le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né due au facteur Rh. *Pédiatrie*, **13**, 583, 1958.
260. JOUVENCEAUX A., BRIZARD C. P., REVOL L. — Pronostico y tratamiento de la enfermedad hemolitica del recién nacido. *Sangre*, **3**, 157, 1958.
261. JOUVENCEAUX A., BRIZARD C. P., MICHAUD D., REVOL L. — Le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né, due au facteur Rh. *Transfusion*, **1**, 4, 378, 1958.
262. JOUVENCEAUX A., BRIZARD C. P., MICHAUD D., REVOL L. — Treatment of hæmolytic disease of the newborn due to Rh-immunization. *Brit. M. J.*, **2**, 336, 1959.
263. JOUVENCEAUX A., BRIZARD C. P., REVOL L. — Prévention et traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né, liée au facteur Rhesus. *Rev. Lyon. Méd.*, **10**, numéro spécial, 367, 1961.
264. JOUVENCEAUX A., REVOL L. — A propos du traitement et de la surveillance de la maladie hémolytique du nouveau-né. Micro- (et macro-) méthode de dosage de la bilirubine. *Presse méd.*, **64**, 1440, 1957.
265. KARIHER D. H., MILLER D. I. — Evidence of maternal Rh sensitization without evidence of hemolytic disease in the newborn. *Am. J. Méd., Sc.*, **212**, 327, 1946.
266. KARUNAIRATNAM M. C., KERR L. M. H., LEVY G. A. — Glucuronide synthesizing system in the mouse and its relationship to B-glucuronidase. *Biochem. J.*, **45**, 496, 1949.
267. KAUFMANN H. — Über die Behandlung der Hyperbilirubinemie mit Natriumglycuronat. *Soc. Suisse de Pédiatrie, Schaffouse*, 20-21 juin 1959.

268. KELSALL G. A., VOS G. H. — The fetal and neonatal wastage due to sensitization by the Rh factor. *Med. J. Austr.*, **1** (42), N° 8, p. 261, 1955.
269. KELSALL G. A., VOS G. H. — Premature induction of labour in the treatment of hæmolytic disease of the newborn. *Lancet*, II, 1955, p. 161.
270. KELSALL G. A., VOS G. H., KIRK R. L. — Case for induction of labour in treatment of hæmolytic disease of the newborn. *Brit. M.J.*, **5094**, 468, 1958.
271. KIESEWETTER W. B., HARRIS J. — Bleeding after large transfusions of citrated blood : an experimental study. *Surgical forum*, **6**, 91, 1956.
272. KILLANDER A., MULLER EBERHARD U., SJOLIN S. — The effect on hemoglobin concentration of exchange transfusion with whole and with concentrated blood. *Brit. J. Haemat.*, **6**, 3, 223, 1960.
273. KING E. B. — The placental findings associated with erythroblastosis fetalis. *Tr. Pacific coast Obst. Gynec. Soc.*, **13**, 36, 1950.
274. KIRK R. L., VOS G. H., KELSALL G. A. — The evaluation of the partial absorption test for Rh antibodies in the prognosis of hæmolytic disease of the newborn. *Australas. Ann. Med.*, **7**, 346, 1958.
275. KIRK R. L., VOS G. H., KELSALL G. A. — Rh genotypes and severity of hæmolytic disease of the newborn. *Brit. J. Haemat.*, **5**, 158, 1959.
276. KITCHEN W. H., KRIEGER V. I., SMITH M. A. — Human albumin in exchange transfusion. *J. Pediat.*, **57**, 876, 1960.
277. KITCHEN W. H., KRIEGER V. I., SMITH M. A. — The use of human albumin during exchange transfusion. *Med. J. Australia*, **2**, 781, 1960.
278. KLEIN R., FORTUNATO J., PAPADATOS C. — Free blood corticoids in the newborn infant. *J. Clin. Invest.*, **33**, 35, 1954.
279. KLINE B. S. — Microscopic observations of the placental barrier in transplacental erythrotoxic anemia (erythroblastosis fetalis) and in normal pregnancy. *Am. J. Obst. Gyn.*, **56**, 226, 1948.
280. KLINGBERG W. G., JONES B. — Corticotrophin (ACTH) adjunct to exchange transfusion therapy in erythroblastosis fetalis. *Am. J. Dis. Children*, **92**, 486, 1956.
281. KNOBLOCH H., RIDER R., HARPER P., PASAMANICK B. — Neuropsychiatric sequelæ of prematurity. *J.A.M.A.*, **161**, 581, 1956.
282. KONDI V., JACOBESCU A. — A new test for the detection of iso-immunization in pregnant women. *Proc. 6th congress blood transf. Boston*, 1956. Hollander ed., p. 41.
283. KOUPEERNICK et BUHOT S. — Complications neurologiques des ictères néo-nataux non liés à la maladie hémolytique. *Soc. Pédiatrie*, 17 juin 1952.

284. KOVE S., PERRY R., UROBLEWSKI F. — Diagnostic of neonatal jaundice by patterns of serum transaminase. *A.M.A. J. Dis. Children*, **100**, 47, 1960.
285. KREVANS J. R., JACKSON D. P. — Hemorrhagic disorders following massive whole blood transfusions. *J.A.M.A.*, **159**, 171, 1955.
286. KRIVIT W. — The effect of cortisone and ACTH on chromium 51 red blood survival in erythroblastosis fetalis. *Am. J. Dis. Children*, **96**, 4, 529, 1958.
287. KUSTER F., KRINGS H. — Die bedeutung des bilirubins für die Pathogenese des Hirnschadens bei der Erythroblastosis fetalis. *Ztschr. f. Kinderh.*, **67**, 503, 1950.
288. LACOMME M. — Sur le traitement de l'incompatibilité sanguine Rh. *Minerva Ginecologia*, **6**, 9, 15, 1954.
289. LACOMME M. — Le temps de Quick et l'évaluation de la gravité de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, **139**, 487, 1955.
290. LACOMME M. — Sur l'incidence de l'ictère nucléaire au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né suivant la thérapeutique mise en œuvre. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, **139**, 437, 1955.
291. LACOMME M., BOREAU T. — *Encyclopédie médico-chirurgicale : obstétrique*.
292. LACOMME M., BOREAU T., MOREAU L., HERVÉ R., TRUFFERT J., MAI VAN THONG. — Les incompatibilités sanguines déterminent-elles des accidents maternels ? Faits cliniques et explorations fonctionnelles. *Gyn. Obst.*, **56**, 117, 1957.
293. LACOMME M., BOREAU T., LECONTE DES FLORIS C. — Essai de la corticothérapie dans la prévention de la mort *in utero* au cours d'incompatibilités sanguines fœto-maternelles du groupe Rh. *Gynéc. et Obst.*, **57**, 237, 1958.
294. LACOMME M., BOREAU T., LECONTE DES FLORIS C. — Essai sur quelques problèmes posés par l'ictère nucléaire de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Presse méd.*, **67**, 34, 1383, 1959.
295. LADD W. E. — *Ann. Surg.*, **102**, 742, 1935.
296. LARRIEU M. J., SOULIER J. P., MINKOWSKI A. — Le sang du cordon ombilical : étude complète de sa coagulabilité, comparaison avec le sang maternel. *Etudes néo-natales*, **1**, 39, 1932.
297. LATHE G. H. — Exchange transfusion as a means of removing bilirubin in hæmolytic disease of the newborn. *Brit. M. J.*, **1**, 192, 1955.
298. LATHE G. H. — Bilirubin metabolism in hæmolytic disease. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **48**, 4, 271, 1955.

299. LATHE G. H., WALKER M. — An enzyme defect in human neo-natal jaundice and in Gunn's strain of jaundiced rats. *Biochem. J.*, **67**, 9 p., 1957.
300. LATHE G. H., WALKER M. — The inhibitory effect of human pregnancy serum, neo-natal serum and steroids on the conjugation of bilirubin by rat liver slices. *Biochem., J.*, **68**, 6. P. 1958.
301. LAURANCE B. — *Lancet*, 1955, 1, 819.
302. LAWLER S. D., RACE R. R. — Quantitative aspect of Rh antigens. *Proc. 3rd Int. Congr. Int. Soc. Hemat., New York*, p. 168, 1951.
303. LAWRENCE W. D., DIEFENBACH E. J., EHRENBERG J. — Some obstetric factors in Rh-iso-immunization. *Am. J. Obst. et Gyn.*, **71**, 5, 1063, 1956.
304. LAWSON. — The use of ACTH in hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis). *J. Pediat.*, **39**, 3, 376, 1951.
305. LAYRISSE M., PÉRÈS S., AGUERO O., PITTALUGA J. R. — *In vitro* and *in vivo* effect of ascorbic acid, cortisone, and several chemical substances containing SH radicals upon the agglutinins especially anti-Rh agglutinins. *Rev. Belge de Path. et Méd.*, **24**, 2, 122, 1955.
306. LEE T. C., HSIA D. Y. Y. — Experimental studies on blood spinal fluid barrier for bilirubin. *J. Lab. Clin. Med.*, **54**, 4, 512, 1959.
307. LELONG M., ALAGILLE D., LE TAN VINH. — Les icteres de type obstructif du premier âge. *XVIII^e Congr. ass. des pédiatres de langue française. Montpellier*, oct. 1959. *Rev. Inter. Hépatol.* Edit., Paris, 1959.
308. LENHSENING J. M., NORRIS L. M., HALBERT M. — Hemoglobin, red cell count, and mean corpuscular hemoglobin of healthy infants. *Am. J. Dis. Childh.*, **84**, 27, 1952.
309. LEROUX M. P., GUIMBRETIERE J., HAROUSSEAU. — 104 exsanguinotransfusions du nouveau-né à l'aide de sang frais hépariné. *Presse méd.*, **68**, 12, 435, 1960.
310. LEVENTHAL M. L., WOLF A. M. — Erythroblastosis (hydrops) fetalis from Kell sensitization. *Am. J. Obst. Gyn.*, **71**, 452, 1956.
311. LEVINE P. — *Am. J. Obst. et Gyn.*, **42**, 165, 1941.
312. LEVINE P. — Serological factors as possible causes in spontaneous abortions. *J. Hered.*, **34**, 71, 1943.
313. LEVINE P. — Mechanism of the iso-immunization by the Rh-factor Path. of red blood cells. *Arch. Path.*, **37**, 2, 83, 1944.
314. LEVINE P. — The influence of the ABO system on Rh hæmolytic disease. *Human Biology.*, **30**, 1, 14, 1958.
315. LEVINE P., WALLER R. K. — Erythroblastosis in the first born. *Blood*, **1**, 143, 1946.

316. LEWI S. — La surveillance sérologique des gestantes Rh négatif. 8^e journée d'études sur le prématuré et le nourrisson. Paris, oct. 1957.
317. LEWI S., MAYER M. — Disparition spontanée des anticorps anti-Rh au cours d'une grossesse hétérologue. *Presse méd.*, **65**, 40, 926, 1957.
318. LEWI S., MAYER M. — Essai d'inhibition de la formation d'anticorps par substitution de gamma globulines. Principe de la méthode et premiers résultats. *Presse méd.*, **69**, 3, 105, 1961.
319. LEWI S., SUTTON E., CHARTRE K. — Aptitude à l'immunisation anti-Rh ; rôle du facteur Rh maternel. *Ann. Rech. Méd.*, **53**, 1956.
320. LIE INJO LUAN ENG, JO BWAN HIE. — A fast moving hæmoglobin in hydrops fetalis. *Nature. London*, **185**, 698, 1960.
321. LIE INJO LUAN ENG, LIE HONG GIE. — Abnormal hæmoglobin production as a probable cause of erythroblastosis and hydrops fetalis in uniovular twins. *Acta Hæmat.*, **25**, 192, 1961.
322. LIGHTWOOD R. C., BODIAN M. — Biliary obstruction associated with icterus gravis neonatorum. *Arch. Dis. Childh.*, **21**, 209, 1946.
323. LINDQUIST B., RYTTER L. — Decreased bone marrow function in hemolytic disease of newborn. Report of a case with severe anemia and prolonged persistence of antibodies. *Acta Pædiat.*, **48**, 501, 1959.
324. LITCHFIELD H. R. — Erythroblastosis fetalis. *J. Pediat.*, **27**, 353, 1945.
325. LÆLIGER A., KOLLER F. — Behaviour of factor VI and prothrombin in late pregnancy and in the newborn. *Acta Hæmat.*, **7**, 157, 1952.
326. LUCEY J. F., DOLAN R. G. — Hyperbilirubinemia of newborn infants associated with the parenteral administration of a vitamine K analogue to the mothers. *Pediatrics*, **23**, 3, 553, 1959.
327. LUDWIG J. B. — A study of possible effects of citrated blood transfusion upon the recipients coagulation mechanism. *Univ. Michigan M. Bull.*, **19**, 259, 1953.
328. LUST M., ANTOINE H., MASURE R., C. DE RUDDER. — Anémie néonatale intense par hémorragie fœtale dans la circulation maternelle. 8^e Journ. d'études sur le nouveau-né et le nourrisson, Paris, 1957.
329. LYONNET R., JOUVENCEAUX A. — Provocation de l'accouchement en cas d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle. *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, **6**, 643, 1954.
330. MAC CANCE R. A., YOUNG W. F. — Secretion of urine by newborn infants. *J. Physiol.*, **99**, 265, 1941.
331. MAC GOVERN J., DRISCOLL R., DU TOIT C., GROVE RASMUSSEN M., BEDELL R. — Iron deficiency anemia resulting from feto-maternal transfusion. *New Engl. J. Med.*, **258**, 1149, 1958.

332. MAC LEAN F. C., HASTINGS A. B. — A biological method for estimation of calcium ion concentration. *J. Biol. Chem.*, **107**, 337, 1934.
333. MAC LEAN F. C., HASTINGS A. B. — The state of calcium in the fluids in the body. I The conditions affecting the ionization of calcium. *J. Biol. Chem.*, **108**, 285, 1935.
334. MAC LEAN R. A., ROBERTS F. N., FOURNIER L. G., REDFIELD W. V., SCHWARTZ R. C. — Subterm induction of labour in the management of erythroblastosis fetalis. *Am. J. Obst. et Gyn.*, **71**, 310, 1956.
335. MAGNIN P., NOTTER A., JOUVENCEAUX A. — Accidents maternels graves au cours d'une iso-immunisation au facteur Rh. *J. M. L.*, 20 mai 1958, p. 439.
336. MALAGUZZI VALERI O., DI PIERO G., GANDINI G. — Reazione anamnastica per anticorpi anti-Rh in corso di seconda gravidanza di feto Rh-negativo in donna con primo figlio Rh-negativo iso-sensibilizzata per emoterapia. *Rev. di Emmoterapia et Immun. Hemat. (Pavia)*, **5**, 5, 353, 1958.
337. MALLOY H. T., LOWENSTEIN L. — Hereditary jaundice in rat. *Canad. Med. Ass. J.*, **42**, 122, 1940.
338. MALONE R. H., DUNSFORD I. — The Rhesus antibody antiE in pregnancy and blood transfusion. *Blood*, **6**, 1135, 1951.
339. MARKS J., GAIRDNER D. M. T., ROSCOE J. D. — Blood formation in infancy III : cord blood. *Arch. Dis. Childh.*, **30**, 117, 1955.
340. MARTIN P. — 11 observations d'immunisation anti-Rhésus post-transfusionnelles. Thèse, Lyon, 1960, Bosc éd.
341. MARTING F. L., WAGONER S. C., WILSON V. C. — The use of warm blood for exchange transfusions. *Am. J. Dis. Children*, **89**, 289, 1955.
342. MARUSICH W., DE RITTER E., RUBIN S. H. — Hemoglobinuria induced in the vit amin E-deficient rat by massive injections of water soluble vitamin K. *Federation Proc.*, **15**, 562, 1956.
343. MASURE R., SCHONNE R. — Aspects particuliers de la coagulation sanguine du nouveau-né. *Bruxelles méd.*, **36**, 29, 1434, 1956.
344. MAYER A. — The relationship of bleeding and clotting times to massive transfusions of citrated blood. *Surgery*, **33**, 79, 1953.
345. MAYER M. — Le dépistage prénatal de l'iso-immunisation Rh, corrélations cliniques et biologiques avec la dysgravidie. 8^e journ. d'études sur le nouveau-né et le nourrisson, Paris, oct. 1957.
346. MAYER M., DUCAS P. — L'emploi de l'ACTH et de la cortisone dans la prévention des accidents de l'iso-immunisation par le facteur Rh. *Ann. d'endocrinologie*, **16**, 4, 676, 1955.
347. MELLA H. — The experimental production of basal ganglion symptomatology in macacus rhesus. *Arch. Neurol. et Psychiat.*, **11**, 405, 1924.

348. MELLONE O. — Treatment of the hyperbilirubinemia of the newborn by intensive illumination. *Rev. Ass. Paul. Méd.*, **57**, 47, 1960.
349. MELLONE O., CERRUTI F., MASPE V. — Acute anemia of the newborn caused by foetal hemorrhage into the maternal circulation. *Brazil Rev. Paul. de Medicina*, **54**, 307, 1959.
350. MENGERT W. F., RIGHTS C. S., BATES C. R. Jr, REID A. F., WOLF G. R., NABORS G. C. — Placental transmission of erythrocytes. *Am. J. Obst. et Gyn.*, **69**, 678, 1955.
351. MERIWETHER L. S., HAGER H., SCHOLZ W. — Kernicterus. Hypoxemia significant pathogenic factor. *A.M.A. Arch. Neurol. et Psychiat.*, **73**, 293, 1955.
352. METTLER F. A., GOSS L. J. — Canine chorea due to striocerebellar degeneration of unknown etiology. *J. Am. Vet. M. A.*, **103**, 377, 1946.
353. MEYER T. C. — A study of serum bilirubin in relation to kernicterus and prematurity. *Arch. Dis. Childh.*, **31**, 75, 1956.
354. MEYER T. C., ANGUS L. — Effect of large doses of synkavit in the newborn. *Arch. Dis. Childh.*, **31**, 212, 1956.
355. MILLER H. C., JOHNSON R. D., DURLACHER S. H. — *J. Pediat.*, **24**, 603, 1944.
356. MILLER G., MAC CORD A. B., JOOS H. A., CLAUSEN S. W. — Studies of serum electrolytes changes during exchange transfusion in infants with erythroblastosis fetalis. *Am. J. diseases of children*, **84**, 637, 1952.
357. MILLER G., MAC COORD A. B., JOOS H. A., CLAUSEN S. W. — Studies of serum electrolyte changes during exchange transfusion. *Pediatrics*, **13**, 412, 1954.
358. MILLER C. A., REED H. R. — The relation of serum concentrations of bilirubin to respiratory function of premature infants. *Pediatrics*, **21**, 362, 1958.
359. MOHN J. F., WITEBSKY E. — The occurrence of water soluble Rh substance in body secretion. *New York State J. M.*, **48**, 287, 1948.
360. MOLLISON P. L. — The survival of erythrocytes in hemolytic disease of the newborn. *Arch. Dis. Childh.*, **18**, 161, 1943.
361. MOLLISON P. L. — Physiological jaundice of the newborn. Some new measurements of the factors concerned. *Lancet*, **1**, 513, 1948.
362. MOLLISON P. L. — Blood transfusion in clinical medicine. *Blackwell Scientific publications, Oxford*, 1951.
363. *Id.*, 2nd éd. 1956.
364. MOLLISON P. L. — Further studies on the removal of incompatible red cells from the circulation. *Proc. 7th congress Int. Soc. Blood Transf., Rome, sept. 1958*, Karger éd., (N. Y., Bâle) p. 118.

365. MOLLISON P. L., CUTBUSH M. — Hemolytic disease of the newborn ; criteria of severity. *Brit. M. J.*, **1**, 123, 1949.
366. MOLLISON P. L., CUTBUSH M. — Bromsulphalein excretion in the newborn. *Arch. Dis. Childh.*, **24**, 7, 1949.
367. MOLLISON P. L., CUTBUSH M. — Method of measuring severity of series of cases of hemolytic disease of newborn. *Blood*, **9**, 777, 1951.
368. MOLLISON P. L., MOURANT A. E., RACE R. R. — The blood groups and their clinical effects. *Medical research council Mem.*, N° 19, 1948.
369. MOLLISON P. L., VEALL N., CUTBUSH M. — Red cells and plasma volume in newborn infants. *Arch. Dis. Childh.*, **25**, 242, 1950.
370. MOLLISON P. WALKER W. — Controlled trials of the treatment of hæmolytic disease of the newborn. *Lancet*, **1**, 429, 1952.
371. MONNET P. — La cortisone dans le traitement de la maladie hémolytique par facteur Rhesus. *Pédiatrie*, **11**, 348, 1956.
372. MOODY E.-A. — Hypoplastic anemia following exchange transfusion for erythroblastosis fetalis associated with iso-immunization to blood group factor. A. Treatment with cortisone. *J. Pediat.*, **44**, 244, 1954.
373. MOORE T., SHARMAN J. M., — Danger of vitamin K analogues to newborn. *Lancet*, **1**, 819, 1955.
374. MOULINIER J. — Essai d'interprétation physiopathologique de la maladie dite hémolytique du nouveau-né. *Montpellier méd.*, **42**, 9, 1034, 1952.
375. MOULINIER J. — L'allaitement maternel des enfants atteints de maladie hémolytique. *Sem. Hôp. Paris*, **29**, 445, 1953.
376. MOULINIER J. — L'ACTH dans le traitement des maladies hémolytiques. 1^{er} Congrès Nat. Trans. sang., Alger, avril 1953. Masson, éd., Paris, 1954, p. 331.
377. MOULINIER J. — Le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né par l'ACTH et l'exsanguino-transfusion fractionnée. *Livre jubilaire du Docteur A. Hustin.*, Bruxelles, 1954, p. 165.
378. MOULINIER J. — Faut-il sevrer les enfants atteints de maladie hémolytique ? II^e Congrès Nat. de Transf. sang., Bordeaux, 1956. Delmas, éd., Bordeaux, 1958.
379. MOULINIER J. — L'exsanguino-transfusion du nouveau-né par voie sous-claviculaire. *Transfusion*, **1**, 397, 1958.
380. MOULINIER J. — La prédiction de la maladie hémolytique périnatale. *Rev. d'Hémat.*, **15**, 275, 1960.
381. MURRAY J. — Hæmolytic disease of the newborn. 1) Serology. *Proc. Royal Soc. Med.*, **50**, 9, 711, 1957.
382. MURRAY S. — The effect of Rh genotypes on severity in hæmolytic disease of the newborn. *Brit. J. Hæmat.*, **3**, 143, 1957.

383. NAESLUND J. — Investigations into the permeability of the placenta with the help of, among other things, the determination of blood groups, corpuscles labelled with radioactivity and elliptocytes. *Nord. Med. (Hygiea)*, **29**, 589, 1952.
384. NÆSLUND J., NYLIN G. — Investigation on the permeability of the placenta with the aid of red blood corpuscles tagged with radioactive phosphorus. *Acta Med. Scand. (Suppl. 170)*, 390, 1946.
385. NASRALLA M., GAWRONSKA E., HSIA DYY. — The blood brain barrier for bilirubin during early infancy. *Am. J. Dis. Childr.*, **96**, 4, 534, 1954.
386. NEIMANN N., PIERSON M. — L'ictère nucléaire. *XVII^e Congrès Ass. Pédiat. Langue Franç., Montpellier*, 1959, 3. Les ictères de la période néo-natale et de la première enfance. Edité par *Rev. Int. Hépatol., Paris*, 1959.
387. NEIMANN N., DE VEZEAUX, DE LAVERGNE E., PIERSON M., STEHLIN S., DAUBINET G. — Le métabolisme du fer chez le nourrisson et le problème de l'anémie hypochrome « physiologique » de la première enfance. Essai de traitement martial. *Sem. Hôp. Paris*, **33**, 4007, 699, 1957.
388. NESTEL P. J., NESTEL L. — Investigation of aminoaciduria in erythroblastosis fetalis and its possible relationship to kernicterus. *Med. J. Austral.*, **1**, (44) 26, 909, 1957.
389. NEVANLINNA H. R., EKLUND J. — The prognostic value of maternal serum bilirubin level in the hæmolytic disease of the newborn. *Proc. 7th. Congr. Int. Soc. Blood Transf., Rome*, sept. 1958. Karger éd., p. 210.
390. NORMAN A. P. — Clinical aspects of exchange transfusion. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **50**, 9, 712, 1957.
391. OBRINSKY W., DENLEY M. L., BRAUER R. W. — Sulfobromophthalein excretion test as a measure of liver function in premature infants. *Pediatrics*, **9**, 421, 1952.
392. ODELL G. B. — *In vitro* studies of the effect of sulfonamides on bilirubin. *Am. J. Dis. Childr.*, **96**, 4, 535, 1958.
393. O'DONOHUE N. V. — Obstructive jaundice in hæmolytic disease of the newborn treated with magnesium sulphate. *Arch. Dis. Childh.*, **30**, 234, 1955.
394. O'DRISCOLL D. T. — A fluid retention syndrome associated with severe iso-immunization to the Rh factor. *J. Obst. et Gyn. Brit. Empire*, **63**, 3, 372, 1956.
395. OLIVELLI F. — Les hemopsonines maternelles : leur rôle dans la maladie hémolytique du nouveau-né par immunisation anti-Rh dans les grossesses incompatibles du point de vue ABO. *V^e Congrès*

- Internat. Transf. sang. Paris*, 1954. Croutzet, imp. Paris, 1955.
396. OPPE T. E., VALAES T. — Obstructive jaundice and hæmolytic disease of the newborn. *Lancet*, **1**, 536, 1959.
397. ORTH J. — Ueber das Vorkommen von Bilirubinkrystallen bei neugeborenen Kindern. *Virchow's Arch. f. Path. Anat.*, **63**, 447, 1875.
398. OVERBEECK J. T. G., VINK G. L. J., DEENSTRA H. — Kinetics of the formation of azobilirubin. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **74**, 85, 1955.
399. OWEN R. D., WOOD H. R., FOORD A. G., STURGEON P., BALDWIN L. G. — Evidence for acquired tolerance to Rh antigens. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **40**, 420, 1954.
400. OWREN R. A. — Congenital hemolytic jaundice ; pathogenesis of « hemolytic crisis ». *Blood*, **3**, 231, 1948.
401. PATTERSON P. — Study of duodenal fluid in infants with jaundice. *Am. J. Dis. Child.*, **83**, 415, 1952.
402. PATTERSON P. R., DINGMAN J. F., SCHWACHMAN H., THORN G. W. — Choleretic action of cortisone. *New Engl. J. M.*, **251**, 13, 502, 1954.
403. PEARSON H., DIAMOND L. K. — *Am. J. Dis. Childr.*, **97**, 3, 267, 1959.
404. PÉHU M., BROCHIER A. — *L'ictère grave familial du nouveau-né*. Lyon, 1942. Impr. du Salut.
405. PETERSON R. E., SCHMID R. — Clinical syndrome associate with defect in steroid glucuronide formation. *J. Clin. Endocrinol.*, **17**, 1485, 1957.
406. PEW W. L. — Cardiac arrest during exchange transfusion. *J. Pediat.*, **47**, 645, 1955.
407. PICKLES M. M. — Hæmolytic disease of the newborn. *Blackwell scientific public. Oxford*, 1949.
408. PIGEAUD H., GABRIEL H. — Interruption prématurée thérapeutique de la gestation en cas d'immunisation anti-Rh. *Gyn. et Obst.*, **54**, 2, 202, 1955.
409. PIGEAUD H., GABRIEL H. — Le traitement de la maladie hémolytique périnatale. *Pédiatrie*, **13**, 3, 251, 1958.
410. PIGEAUD H., NEUMANN E., BARBAUD S. — Dosage du taux de prothrombine au cours des six premiers jours chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré. *Lyon méd.*, **189**, 65, 1953.
411. PIGEAUD H., NEUMANN E., CONTI C. — Un signe radiologique nouveau mis en évidence au voisinage du terme chez les fœtus de mères présentant une iso-immunisation anti-Rh. *Bul. Féd. Soc. Gyn. et Obst. Langue Française*, **11**, 376, 1959.

412. PIGEAUD H., REVOL L., GARMIER R., FAVRE-GILLY J., GABRIEL H. — Fibrinolyse chez une femme présentant une grossesse arrêtée et une incompatibilité Rh ; mort de la malade par hémorragie incoercible. *Bul. Soc. Gyn. et Obst.*, **3**, 649, 1951.
413. PINCUS L. R. — Transfusion in newborn infants through abdominal wall segment of ombilical vein. *J. Pediat.*, **33**, 418, 1948.
414. POTTER E. L. — Rh : its relation to congenital hæmolytic disease and intra group transfusion reactions. *The Year Book Publ. Inc. Chicago*, 1947.
415. POTTER E. L. — Intervillous thrombi in the placenta and their possible relation to erythroblastosis fetalis. *Am. J. Obst. et Gyn.*, **56**, 5, 959, 1948.
416. POTTER E. L., WILSON J. R. — *J. A. M. A.*, **127**, 458, 1945.
417. RACE R. R., SANGER R. — Blood groups in man. *Blackwell scientific public.*, Oxford, 1950.
418. RACE R. R., SANGER R. — *Id.* — 2nd éd., 1954.
419. Retrolental fibroplasia, report of the second M and R Pediatric research conference. Colombus, Ohio, M et R. *Laboratories*, 1952.
420. REVOL L., JOUVENCEAUX A. — La courbe de bilirubinémie dans la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rh. *Bull. Soc. Royale Belge Gyn. et Obst.*, **26**, 421, 1956.
421. REVOL L., VIALLET H. — Considérations sur vingt cas de maladie hémolytique du nouveau-né, traités par des transfusions de sang Rh-négatif. *Lyon méd.*, N^{os} 32-33, pp. 81 et 97, 1949.
422. RICH A. R. — The pathogenesis of the forms of jaundice. *Bull. John Hopkins Hosp.*, **47**, 338, 1930.
423. RICHARDS P. K., SHAPIRO S. — Experimental and clinical studies on action of high doses of Hykinone and other menadione derivates. *J. Pharmacol. et Expér. Therap.*, **84**, 93, 1945.
424. ROBERTS G. F. — Comparative aspects of hæmolytic disease of the newborn. *London. Heinemann*, 1957.
425. ROBERTSON L. B. — Blood transfusion in severe burns in infants and young children. *Canad. Méd. Ass. J.*, **11**, 744, 1921.
426. ROBERTSON S. E. — Study of anemia following exchange transfusion in hæmolytic disease of the newborn. *M.J. Austral.*, **43**, 250, 1956.
427. RODDY R. — Editor : Clinical conference at St-Christopher's hospital for children : 2 cases of hereditary spherocytosis in Newborn Period. *J. Pediat.*, **44**, 213, 1954.
428. ROLAND H., BAUMANN P. — Utilisation du sang Rh-positif dans les maladies hémolytiques périnatales. *II^e Congrès nat. de transf. sang.*, 1956, Bordeaux, p. 419. Delmas, éd.

429. ROSENTHAL I. M., ZIMMERMAN J. J., HARDY N. — Congenital non hemolytic jaundice with disease of the central nervous system. *Pediatrics*, **18**, 378, 1956.
430. ROSS S. G., WAUGH R. R., MALLOY H. T. — The metabolism and excretion of bile pigment in icterus neonatorum. *J. Pediat.*, **11**, 397, 1937.
431. ROSSIER A. — Anémies du nouveau-né par hémorragies dans la circulation maternelle. *VIII^e journ. d'études sur le nouveau-né et le nourrisson*. Paris, oct. 1957.
432. ROSSIER A., MICHELIN J. — L'ictère nucléaire du prématuré sans incompatibilité Rh. *Sem. Hôp. Paris*, **232**, 2422, 1956.
433. RUCKNAGEL D., CHERNOFF A. — Immunologic studies of hæmoglobin III Fetal hæmoglobin changes in circulation of pregnant women. *Blood*, **10**, 1092, 1955.
434. SACHS M. S., SPURLING C. I., BRASS I. D., JOHN E. F. — Study of the influence of sex of donors on the survival of erythroblastotic infants treated by exchange transfusion. *Pediatrics*, **6**, 772, 1950.
435. SACREZ, JUIF, FRUHLING. — L'ictère nucléaire non érythroblastique du nouveau-né. *Ann. Péd. Sem. Hôp. Paris*, **32**, 11-2, 596, p. 80, 1956.
436. SALMON G. W., RICHMANN E. E. — Liver function in newborn infant. *J. Pediat.*, **23**, 522, 1943.
437. SBOROV V. M., GIGES B., PLOUGH I. C., MANDEL W. — ACTH Therapy in acute viral hepatitis. *J. Lab. et Clin. Med.*, **43**, 48, 1954.
438. SCHICK B. — Der ikterus neonatorum eine Folge des Abhauesmütterlichen Blutes. *Ztschr. f. Kinderh.*, **27**, 231, 1921.
439. SCHICK B., WEINER S. B., REINER M. — Icterus index of cord blood. The genesis of icterus neo-natorum. *Am. J. Dis. Childr.*, **64**, 4, 655, 1942.
440. SCHMID R. — Direct reacting bilirubin, bilirubin glucuronide in serum, bile, and urine. *Science*, **124**, 76, 1956.
441. SCHMID R., AXELROD J., HAMMAKER L. — Congenital defects in bilirubin metabolism. *Am. J. Soc. Clin. Invest.*, p. 63, abstract N° 1. 1957.
442. SCHMID R., AXELROD J., HAMMAKER L., SWARM R. L. — Congenital jaundice in rats due to defect in glucuronide formation. *J. Clin. Invest.*, **37**, 1123, 1958.
443. SCHMID R., HAMMAKER L. — Glucuronide formation in patients with constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease). *New Engl. J. Med.*, **260**, 26, 1308, 1959.
444. SCHMID R., HAMMAKER L., AXELROD J. — The enzymatic formation of bilirubin glucuronides. *Arch. Biochem.*, **70**, 285, 1957.

445. SCHMORL G. — Zur Kenntnis des Ikterus neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveraenderungen. *Verhandl. d. deutsch. Path. Gessellsch.*, **15**, 109, 1904.
446. SCHNEEGANS E., MICHEL M., DISS M. — Etude de la régénération sanguine par la méthode de l'agglutination différentielle chez les nouveau-nés traités par exsanguino-transfusion pour incompatibilité rhésus et ABO. *Sem. Hôp. Paris. Ann. Pédiat.*, **34**, 2830, 1958.
447. SCHNEIDER C. L., BEAVER D. C., KOZLOW A., ZUELZER W. W. — Rh antibody stimulation with an Rh-negative fetus (Rh anamnestic reaction) and its significance to the newborn. *Am. J. Obst. et Gyn.*, **59**, 543, 1950.
448. SCHWARTZ H. A., LEVINE P. — Studies on the Rh factor. *Am. J. Obst. et Gyn.*, **46**, 827, 1943.
449. SEBRELL W. H., HARRIS R. S. — The vitamins. *Academic press. Inc.*, vol. 2, N. Y., 1954.
450. SHEAR M. J., KRAMER B. — Composition of bone. V. Some properties of calcium citrate. *J. Biol. Chem.*, **79**, 161, 1928.
451. SHILLER J. G. — Shock in the newborn caused by transplacental hemorrhage from fetus to mother. *Pediatrics*, **20**, 7, 1957.
452. SILVERBERG M., CRAIG J., GELLIS S. — Problems in the diagnosis of biliary atresia. *A.M.A. J. Dis. Child.*, **99**, 5, 574, 1960.
453. SILVERMAN W. A., ANDERSEN D. H., BLANC W. A., CROZIER D. N. — A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics*, **18**, 614, 1956.
454. SISSON T. C. R., WHALEN L. E., TELEK A. — A comparison of the effects of whole blood and sedimented erythrocytes in exchange transfusion. *Pediatrics*, **21**, 81, 1958.
455. SKELTON M. O., TOVEY G. H. — Relation between congenital obliteration of bile ducts and icterus gravis neonatorum. *Brit. M. J.*, **2**, 914, 1945.
456. SOULIER J. P. — Accidents hémorragiques liés aux transfusions massives. *Presse méd.*, **67**, 32, 1317, 1959.
457. SOULIER J. P., CROSNIER J. — Nouvelle méthode de dosage du calcium ionisé utilisant un système coagulant. *Rev. Franç. Et. Clin. et Biol.*, **3**, 157, 1958.
458. SPURLING C. L., SACKS M. S., JAHN E. F. — The influence of Rh hapten therapy on the course of Rh iso-sensitization in pregnancy. *Blood*, **5**, 12, 1125, 1950.
459. STAMEY C. C., DIAMOND L. K. — Congenital anemia in the newborn. *A.M.A., J. Dis. Children*, **94**, 616, 1957.

460. STEFANINI M., MEDNIKOFF I., SALOMON L., CAMPBELL E. — Thrombocytopenia of replacement transfusion : a cause of surgical bleeding. *Clin. Res. Proc.*, **2**, 61, 1954.
461. STEMPFEL R., BROMAN B., ESCARDO E. F., ZETTERSTROM R. — Obstructive jaundice complicating hemolytic disease of the newborn. *Pediatrics*, **17**, 471, 1956.
462. STEMPFEL R., ZETTERSTROM R. — Concentration of bilirubin in cerebrospinal fluid in hemolytic disease of the newborn. *Pediatrics*, **16**, 184, 1955.
463. STENING S. E. L. — Use of Rh positive blood in exchange transfusion for hæmolytic disease of the newborn. *Med. J. Australia*, **II**, (43), No 7, p. 246, 1956.
464. STERN K. — Clinical value of serologic examinations related to blood groups in pregnant patients. *Am. J. Obst. et Gyn.*, **75**, 2, 369, 1958.
465. STERN K., BERGER M. — Experimental iso-sensitization to hemoantigens in man. *13th An. Meeting of Am. Ass. of Blood Banks. San Francisco*, Aug., 1960.
466. STERN K., DAVIDSOHN I., MASAITIS L. — Experimental studies on Rh-immunization. *Am. J. Clin. Path.*, **26**, 833, 1956.
467. STERN L., PEYROT R. — Le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique aux divers stades de développement chez les diverses espèces animales. *C.R. Soc. Bio.*, **96**, 1124, 1927.
468. STILL G. F. — *Common disorders and diseases of childhood*. 5th edition London, 1927, p. 375.
469. STOKES J. S. Jr., WOLMAN I. J., BLANCHARD M. C., FARQUHAR J. D. — Viral hepatitis in the newborn : clinical features, epidemiology and pathology. *Am. J. Dis. Childr.*, **82**, 213, 1951.
470. STOKES J. Jr., WOLMAN I. J., BLANCHARD M. C., FARQUHAR J. D. — The carrier State in viral hepatitis. *J.A.M.A.*, **154**, 1059, 1954.
471. SUMMER G. K., GOULSON J. P. — Heme pigment and bilirubin rebound following exchange transfusion in infants with erythroblastosis fetalis. *J. Pediat.*, **55**, 30, 1959.
472. TALEFANT E. — On the nature of direct and indirect bilirubin. V. The presence of glucuronic acid in the direct bile pigment. *Chem. Listy.*, **50**, 1329, 1956.
473. TAYLOR P. M., BRIGHT N. H., BIRCHARD E. L., WATSON D. W. — Evaluation of factors affecting the intensity of neonatal jaundice in premature infants. *Am. J. Dis. Children*, **96**, 545, 1958.
474. TAYLOR W. C., GRISDALE L. C., STEWART A. G. — Unexplained death from exchange transfusion. *J. Pediat.*, **52**, 694, 1958.

475. TEATE H. L. — Maternal factors that influence the severity of erythroblastosis fetalis. *Obst. et Gyn.*, **5**, 819, 1955.
476. THOENES W. — Fetale erythroblastose und ihre grenzfälle. *Virchows Arch. Path. Anat.*, **331**, 371, 1958.
477. TUTTLE A. H. — Electrophoretic and spectrophotometric studies of serum pigments in erythroblastosis fetalis. *Am. J. Dis. Child.*, **89**, 544, 1955.
478. UMDENSTOCK R. — La maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rh. *Presse méd.*, **66**, 1912, 1958.
479. UNGER L. — Beiträge zur Pathologie und Klinik der Neugeborenen. *Z. Kinderheilk.*, **5**, 312, 1912.
480. VALENTINE G. H. — Heparinised blood for exchange transfusion. *Lancet*, **2**, 21, 1958.
481. VAN BOLHUIS J. H. — *Placenta en Rhesus antagonism*. Thèse, Leiden, 1948.
482. VAN BOLHUIS J. H. — Le rôle du placenta et d'autres organes dans la maladie hémolytique du nouveau-né causée par l'antagonisme Rh. *Rev. d'Hémat.*, **5**, 482, 1950.
483. VAN CREVELD S., PAULSSEN M., ENS J. C., VAN DER MEIJ C., VERSTEEGH I., VERSTEEGH E. T. — Proconvertine content in the blood of the newborn full term and premature infants. *Etudes néo-natales*, **3**, 53, 1954.
484. VAN LOGHEM J. J. — Preliminary note on influence of heterospecific immunization on production of Rh antibodies. *Brit. M. J.*, **II**, 326, 1948.
485. VAN LOGHEM J. J., SPAANDER J. — L'influence de l'incompatibilité du système ABO sur l'antagonisme Rh. *Rev. d'Hémat.*, **3**, 276, 1948.
486. VAN LOGHEM J. J., VAN BOLHUIS J. M., SOETERS J. M., VEENEKLAAS G. M. H. — Treatment of 160 cases of erythroblastosis fetalis with replacement transfusion. *Brit. M. J.*, **2**, 49, 1949.
487. VAUGHAN V. C., III. — Management of hemolytic disease of the newborn infant., *J. Pediat.*, **54**, 586, 1959.
488. VAUGHAN V. C., III. — ALLEN F. H., Jr., DIAMOND L. K. — Erythroblastosis fetalis. — IV. Further observations on kernicterus. *Pediatrics*, **6**, 706, 1950.
489. VEALL N., MOLLISON P. L. — The rate of red cell exchange in replacement transfusion. *Lancet*, **2**, 793, 1950.
490. VEST M. — Insufficient glucuronide formation in the newborn and its relationship to the pathogenesis of icterus neonatorum. *Arch. Dis. Childr.*, **171**, 473, 1958.

491. VEST M. — Physiologie und Pathologie des Neugeborenenicterus. *Bibl. Pædiat.*, fasc. 69, Karger, Bale-N. Y., 1959.
492. VOGEL P., ROSENFELD R. E., STEINBERG M. — Electric hunting to maintain body temperature during exchange transfusion in newborn infant. *Pediatrics*, 7, 207, 1951.
493. VOS G. H. — The partial absorption test : a new technic for titrating Rh antibodies of pathological significance. *Australas. Ann. Med.*, 7, 340, 1958.
494. WALKER A. H. C. — Liquor amnii studies in the prediction of hæmolytic disease of the newborn. *Brit. M. J.*, II, 376, 1957.
495. WALKER W. — Stillbirth : the outstanding problem of hæmolytic disease of the newborn. *Proc. 6th Congress Inter. Soc. Blood Transf.* (Sept. 1956). Hollander ed., p. 30.
496. WALKER W. — The changing pattern of hæmolytic disease of the newborn. *Vox Sang.*, 3, 336, 1958.
497. WALKER W., BAILEY B. M. — Failure to detect Rh substance in liquor amnii. *J. Clin. Path.*, 9, 1, 52, 1956.
498. WALKER W., MOLLISON P. L. — Hæmolytic disease of the newborn. Deaths in England and Wales during 1953 and 1955. *Lancet*, I, 1309, 1957.
499. WALKER W., MURRAY S. — Hæmolytic disease of the newborn as a family problem. *Brit. M. J.*, I, 4960, 187, 1956.
500. WALKER W., MURRAY S., RUSSEL J. K. — Induction of labour to prevent recurrent stillbirth due to hæmolytic disease of the newborn. *Lancet*, I, 348, 1957.
501. WALKER W., MURRAY S., RUSSEL J. K. — Stillbirth due to hæmolytic disease of the newborn. *J. Obst. et Gyn. British empire*, 64, 573, 1957.
502. WALKER W., NELIGAN G. A. — Exchange transfusion in hæmolytic disease of the newborn. *Brit. M. J.* 332, 681, 1955.
503. WALLER R. K. — *J. Lab. Clin. Med.*, 34, 270, 1949.
504. WALLERSTEIN H. — Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Science*, 103, 583, 1946.
505. WALLERSTEIN H., BRODIE S. S. — The efficiency of blood substitution. *Am. J. Clin. Path.*, 18, 857, 1948.
506. WALSH R. J., WARD H. K. — Hæmolytic disease of the newborn. *Australasian Ann. Med.*, 8, 262, 1959.
507. WARD H. K., WALSH R. J., KOOPTZOFF O. — Antigens and immunological tolerance. *Nature (Lond.)*, 179, 1352, 1957.

508. WASSERMAN L. R., RASHKOFF I. A., SHARNEY L., YOH T. F., LEAVITT D. — Blood exchange in replacement transfusions, studies with erythrocytes tagged with radioactive phosphorus. *Blood*, **5**, 938, 1950.
509. WASSERMAN L. R., SHARNEY L. — Blood exchange in replacement transfusions ; Theoretic considerations. *Blood*, **5**, 925, 1950.
510. WATERS W. J. Jr, BRITTON H. A. — Bilirubin encephalopathy; preliminary studies related to production. *Pediatrics*, **15**, 45, 1955.
511. WAUGH T. E., MERCHANT F. T., MAUGHAN G. B. — Blood studies on the newborn. II. Direct and total blood bilirubin determination over a nine day period, with special reference to icterus neonatorum. *Am. J. Med. Sci.*, **199**, 9, 1940.
512. WEECH A. A. — Genesis of physiologic hyperbilirubinemia. *Advances in Pediatrics*, **2**, 346, 1947.
513. WEECH A. A., VANN D., GRILLO R. A. — The clearance of bilirubin from the plasma. A measure of the excreting power of the liver. *J. Clin. Invest.*, **20**, 323, 1941.
514. WEILER H. — A chart for the proportion of donor blood in the body after repeated transfusions by replacement. *Blood*, **15**, 6, 918, 1960.
515. WEINER A. E., REID D. E., ROBY C. C., DIAMOND L. K. — Coagulation defect with intra uterine death from Rh iso-sensitization. *Am. J. Obst. Gyn.*, **60**, 5, 1015, 1950.
516. WEINER S. B., REINER M. — Icteric index in the newborn. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, **41**, 83, 1939.
517. WEINER W., CHILD R. M., GARVIE J. M., PEEK W. H. — Fetal cells in the maternal circulation during pregnancy. *Brit. M. J.*, **5099**, 770, 1958.
518. WEXLER I. B., PINCUS J. B., NATELSON S., LUGOVOY J. K. — Fate of citrate in erythroblastotic infants treated with exchange transfusion. *J. Clin. Invest.*, **28**, 474, 1949.
519. WHEELER W. E., AMBUEL J. P. — The efficient use of exchange transfusion in the treatment of erythroblastosis. *Pediatric clinic North America*, May 1957, p. 383.
520. WIDELOCK D., HABER G., VOGEL P. — Relations of anti-Rh antibodies and development of erythroblastosis fetalis. *Am. J. Clin. Path.*, **26**, 1219, 1956.
521. WIENER A. S. — Treatment of erythroblastosis by exchange transfusion. *Bull. Adelphi. Hosp. (Brooklyn)*, **5**, 2, 1946.
522. WIENER A. S. — Diagnosis and treatment of anæmia of the newborn caused by occult placental hæmorrhage. *Am. J. Obst. et Gyn.*, **56**, 717, 1948.
523. WIENER A. S. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **70**, 576, 1949.

524. WIENER A. S. — Cortisone therapy in Rh incompatibility. *J.A.M.A.*, **155**, 63, 1954.
525. WIENER A. S. — Exchange transfusion. *Lancet*, **2**, 244, 1957.
526. WIENER A. S., BRODY M. — The encephalopathy (Kernicterus) of erythroblastosis fetalis, its serologic diagnosis and pathogenesis. *Am. J. Ment. Deficiency*, **51**, 1, 1946.
527. WIENER A. S., GORDON SONN E. B. — Simple method of preparing anti-Rh serum in normal male donors. *Am. J. Clin. Path.*, **17**, 67, 1947.
528. WIENER A. S., NAPPI R., GORDON E. B. — Studies in Rh sensitization. III : effect of Rh-positive pregnancies on Rh antibody titer. *Blood*, **6**, 789, 1951.
529. WIENER A. S., NAPPI R., GORDON E. B. — Studies in Rh sensitization. Importance of the titer of Rh antibodies in the sensitized pregnant Rh-negative woman for prognosis. *Am. J. Obst. et Gyn.*, **63**, 6, 1952.
530. WIENER A. S., UNGER L. J. — Competition of antigens in iso-immunization by pregnancy. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, **58**, 133, 1945.
531. WIENER A. S., WEXLER I. B. — Use of heparin when performing exchange transfusions in newborn infants. *J. Lab. et Clin. Med.*, **31**, 1016, 1946.
532. WIENER A. S., WEXLER I. B. — Results of therapy of erythroblastosis with exchange transfusion. *Blood*, **4**, 1, 1949.
533. WIENER A. S., WEXLER I. B., BRANCATO G. J. — Treatment of erythroblastosis fetalis by exchange transfusion. *J. Pediat.*, **45**, 546, 1954.
534. WIENER A. S., WEXLER I. B., GAMRIN E. L. — Hemolytic disease of the fetus and the newborn infants. *Am. J. Dis. Child.*, **68**, 317, 1944.
535. WILLI H. — Synkavit schädigung bei frühgeborenen. *Helvet. Pædiat. Acta*, **11**, 325, 1956.
536. WILLIAMSON M. C. — *Am. J. Obst. et Gyn.*, janvier 1916, 74.
537. WITEBSKY E., ANDERSON G., HEIDE A. — Démonstration of Rh antibody in breast milk. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, **49**, 179, 1942.
538. WITEBSKY E., MOHN J. F. — Investigations on the occurrence of Rh substance in amniotic fluid. *J. Exper. Med.*, **82**, 143, 1945.
539. YLLPO A. — Icterus neonatorum (inc. I. N. gravis) und Gallenforbs-ekretion beim Fœtus und Neugeboren. *Ztschr. f. Kindern.*, **9**, 208, 1913.

- 540. YUDKIN S., GELLIS S. S. — Liver function in newborn with special reference to excretion of bromsulphalein. *Arch. Dis. Childh.*, **24**, 12, 1949.
- 541. ZETTERSTROM R., ERNSTER L. — Bilirubin, an uncoupler of oxydative phosphorylation in isolated mitochondria. *Nature*, **178**, 1335, 1956.
- 542. ZUCKER M. B., SIEGEL M., CLIFFTON E. E., BELLVILLE J. W., HOWLAND W. S. — Generalised excessive oozing in patients undergoing major surgery and receiving multiple blood transfusions. *C.R. VI^e Congr. Internat. Transf. Sang.*, 1956, Karger ed. Bâle, 1958, p. 79.
- 543. ZUELZER W. W., KAPLAN E. — ABO heterospecific pregnancy and hemolytic disease. *Am. J. Dis. Child.*, **88**, 158, 179, 307, 319, 1954.
- 544. ZUELZER W. W., MUDGETT R. T. — Kernicterus ; etiologic study based on analysis of 55 cases. *Pediatrics*, **6**, 452, 1950.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	15
CHAPITRE PREMIER. — PROBLÈMES POSÉS PAR LE MARIAGE D'UNE FEMME Rh-NÉGATIF AVEC UN HOMME Rh- POSITIF.....	
I. — LE RISQUE DE MH Rh CHEZ LES ENFANTS DE CE COUPLE ..	17
1. <i>L'immunisation par injection de sang</i>	19
2. <i>L'immunisation par la grossesse</i>	21
a) le risque global	21
b) l'intervention du placenta	23
c) la comptabilité ABO des époux	30
d) le génotype du mari	34
e) le risque réel.....	35
f) le nombre des grossesses	36
II. — LA CONDUITE A TENIR CHEZ UN COUPLE FEMME Rh-NÉGATIF, MARI Rh-POSITIF ; LE DÉPISTAGE PRÉNATAL SYSTÉMATIQUE DE L'IMMUNISATION ANTI-Rh.....	38
a) réalisation pratique	39
b) le problème sérologique	40
c) le rendement	43
CHAPITRE II. — PROBLÈMES POSÉS PAR LA PRÉSENCE PENDANT LA GROSSESSE D'ANTICORPS ANTI-Rh	
I. — PRÉVISION DU GROUPE Rh DE L'ENFANT	45
1. <i>Le phénotype rhésus paternel</i>	46
2. <i>L'évolution de l'anticorps maternel au cours de la grossesse</i> ..	48
3. <i>La numération des réticulocytes maternels</i>	54
4. <i>L'étude des modifications physico-chimiques du liquide amniotique.....</i>	55
5. <i>Le groupage de l'enfant sur le liquide amniotique....</i>	56

II. — PRÉVISION DU DEGRÉ DE GRAVITÉ DE L'ATTEINTE DE L'ENFANT	57
1. <i>Les antécédents</i>	58
2. <i>Le titre des anticorps maternels</i>	62
3. <i>Le phénotype rhésus paternel</i>	64
4. <i>Les éléments directs du diagnostic de gravité</i>	65
5. <i>La mort in utero</i>	67
III. — LE TRAITEMENT ANTÉNATAL DE LA MH Rh.....	72
1. <i>Les essais de traitement médical</i>	72
2. <i>Le traitement obstétrical: l'accouchement anticipé provoqué</i>	76
a) <i>A quel moment doit-on déclencher l'accouchement?</i>	77
b) <i>le mode de déclenchement</i>	78
c) <i>les indications</i>	79
3. <i>Le problème des accidents maternels et des mesures d'exception</i>	85
CHAPITRE III. — PROBLÈMES POSÉS A LA NAISSANCE D'UN ENFANT VIVANT DE MÈRE ANTI-Rh CONNUE	89
I. — MISE EN ÉVIDENCE DU CONFLIT SÉROLOGIQUE FŒTO-MATERNEL	89
1. <i>Le groupage Rh</i>	90
2. <i>Le test de Coombs direct</i>	90
II. — BILAN DES CONSÉQUENCES DU CONFLIT SÉROLOGIQUE FŒTO-MATERNEL	91
1. <i>Le terrain néo-natal</i>	91
A. <i>Les données érythrocytaires</i>	92
a) <i>sang cordonal</i>	93
b) <i>sang veineux périphérique à la naissance</i>	94
c) <i>sang capillaire</i>	94
d) <i>évolution en fonction de l'âge: l'anémie physiologique post-natale</i>	95
B. <i>L'hyperbilirubinémie physiologique du nouveau-né</i> ..	98
a) <i>ses caractères</i>	98
b) <i>sa pathogénie: — hémolyse</i>	99
— <i>immaturité hépatique</i>	100
c) <i>l'élimination de la bilirubine</i>	100
d) <i>facteurs exagérant l'hyperbilirubinémie néo-natale, en dehors des maladies hémolytiques</i>	106
— <i>facteurs intervenant avant la naissance</i>	106
— <i>facteurs intervenant après la naissance</i>	107
— <i>hyperbilirubinémies indirectes permanentes constitutionnelles</i>	110
2. <i>Comment agit le conflit sérologique sur le terrain néo-natal?</i>	112
3. <i>Symptomatologie de la MH Rh</i>	115

III. — LE PROBLÈME THÉRAPEUTIQUE A LA NAISSANCE	117
1. <i>Les moyens : l'exsanguino-transfusion précoce</i>	117
A. Quels sont les effets de l'ET précoce ?	118
B. La réalisation pratique de l'ET précoce	125
a) Précocité	125
b) Sang utilisé	126
c) Technique	129
C. Les accidents de l'ET	132
2. <i>Les indications thérapeutiques à la naissance</i>	137
CHAPITRE IV. — PROBLÈMES POSÉS PAR LA SURVEIL- LANCE D'UN ENFANT ATTEINT DE MH Rh	147
I. — L'ICTÈRE NUCLÉAIRE	151
1. <i>Problèmes pathogéniques</i>	152
A. Théorie de l'imprégnation secondaire par la bili- rubine	152
B. Théorie de l'action toxique directe de la bilirubine	154
a) la relation entre IN et hyperbilirubinémie non conjuguée	154
b) la toxicité de la bilirubine	156
c) la perméabilité du cerveau à la bilirubine	159
2. <i>Problèmes thérapeutiques</i>	162
a) l'ET de drainage	163
b) les autres essais de traitement	167
II. — L'ICTÈRE DE TYPE OBSTRUCTIF	171
III. — L'ANÉMIE SECONDAIRE	175
CHAPITRE V. — PROBLÈMES POSÉS PAR LE DIAGNOSTIC TARDIF DE LA MH Rh	179
CHAPITRE VI. — RÉSULTATS D'ENSEMBLE	185
CONCLUSIONS	189
BIBLIOGRAPHIE	193

Imprimerie BASCOU FRÈRES
42, Rue Sala — LYON
